



С.В. Моисеев 
Н.Е. Кузьмина 
А.И. Лутцева 

Метод ЯМР в отечественной и зарубежных фармакопеях для оценки качества лекарственных средств

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

✉ Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Изучение опыта различных национальных и мировых фармакопей в области применения метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) при контроле качества лекарственных средств актуально ввиду разработки фармакопей Евразийского экономического союза, а также с учетом политики гармонизации отечественной и международных фармакопей. Цель работы – проведение сравнительного анализа перечня показателей качества лекарственных средств, оцениваемых методом ЯМР, в отечественной и зарубежных фармакопеях. В обзоре обобщен опыт национальных и мировых фармакопей в области применения метода ЯМР при контроле качества лекарственных средств и аттестации фармакопейных стандартных образцов. Проанализированы следующие показатели, оцениваемые данным методом: подтверждение подлинности действующего вещества, определение состава соединений нестехиометрического строения и средней длины полимерной цепи в полимерах и блок-сополимерах, определение абсолютного содержания действующего вещества в лекарственном средстве, идентификация и количественное определение примесей, полиморфизм и кристалличность. Показано, что в области внедрения метода ЯМР в фармакопейный анализ лидируют Фармакопея США и Японская фармакопея. Отмечена положительная динамика внедрения метода ЯМР в Государственной фармакопее Российской Федерации. Показана необходимость внесения изменений в общие фармакопейные статьи «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» и «Стандартные образцы» Государственной фармакопей Российской Федерации XIV изд. в рамках гармонизации отечественной фармакопей с Фармакопеей Евразийского экономического союза и Европейской фармакопеей. Эти изменения заключаются в декларировании возможности прямого способа установления подлинности вещества путем комплексного анализа спектральных данных ЯМР без сравнения спектров испытуемого и стандартных образцов. При аттестации фармакопейных стандартных образцов метод ЯМР необходимо включить в перечень абсолютных методов определения чистоты химических первичных стандартных образцов.

Ключевые слова: ЯМР-спектроскопия; фармакопея; стандартный образец; фармакопейный анализ; контроль качества; лекарственное средство; гармонизация

Для цитирования: Моисеев С.В., Кузьмина Н.Е., Лутцева А.И. Метод ЯМР в отечественной и зарубежных фармакопеях для оценки качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(1):8–23. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-8-23>

S.V. Moiseev 
 N.E. Kuz'mina 
 A.I. Luttseva 

NMR as Used in the Russian and Foreign Pharmacopoeias for Quality Control of Medicinal Products

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

✉ **Sergey V. Moiseev**; MoiseevSV@expmed.ru

ABSTRACT

The ongoing development of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union and the current trend for harmonisation of the Russian Pharmacopoeia with the world leading pharmacopoeias suggest the necessity of studying how different pharmacopoeias use nuclear magnetic resonance (NMR) for quality control of medicinal products. The aim of the study was to compare the extent of medicine quality characteristics assessed by NMR in the Russian and foreign pharmacopoeias. The review summarises the experience of various national and world pharmacopoeias in using the NMR method for quality control of medicines and certification of pharmacopoeial reference materials. The comparative analysis covered the following quality parameters: active ingredient identification, determination of the composition of non-stoichiometric compounds, determination of the average polymer chain length in polymers and block copolymers, determination of the absolute content of the active ingredient, identification and quantification of impurities, polymorphism, and crystallinity. It was shown that the United States and Japanese Pharmacopoeias are leading the way in introducing the NMR method into pharmacopoeial analysis. There have been some positive trends in the introduction of the NMR method in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation as well. It was concluded that changes are needed in the general chapters "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" and "Reference Standards" of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14th ed. in order to harmonise the texts with those of the Eurasian Pharmacopoeia and the European Pharmacopoeia and to allow for the possibility of direct identification of a substance by complex analysis of NMR spectral data, without comparing the test sample and the reference standard spectra. The NMR method should be included in the list of absolute methods used for determination of purity of primary chemical reference substances during certification.

Key words: NMR spectroscopy; pharmacopoeia; reference standard; pharmacopoeial analysis; quality control; medicinal product; harmonisation

For citation: Moiseev S.V., Kuz'mina N.E., Luttseva A.I. NMR as used in the Russian and foreign pharmacopoeias for quality control of medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(1):8–23. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-8-23>

Введение

Использование метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для решения аналитических задач началось с разработки концепции химического сдвига и спин-спинового взаимодействия с начала 50-х годов прошлого века. В настоящее время данный метод описан

во всех фармакопеях мира, где присутствует общая фармакопейная статья (ОФС) или монография «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»¹. В данных ОФС отражены базовые возможности метода ЯМР при решении задач контроля качества лекарственных средств (ЛС). Использование метода ЯМР для оценки

¹ ОФС.1.2.1.1.0007.15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Проект ОФС 2.2.33 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Фармакопея Евразийского экономического союза. General Monograph 2.2.33 Nuclear magnetic resonance spectrometry. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020. General Monograph 761 Nuclear magnetic resonance spectroscopy. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

General Monograph 2.21 Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

некоторых показателей качества конкретных ЛС регламентируется общими и частными фармакопейными статьями (ФС). Изучение опыта различных национальных и мировых фармакопей в области применения метода ЯМР при контроле качества ЛС актуально ввиду разработки Фармакопеи Евразийского экономического союза (ФЕАЭС), а также с учетом политики гармонизации отечественной и Европейской фармакопей.

Цель работы – проведение сравнительного анализа перечня показателей качества лекарственных средств, оцениваемых методом ЯМР, в отечественной и зарубежной фармакопеях. В качестве объектов исследования использовали материалы Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV), Европейской фармакопеи 10-го изд., версии 10.5 (Ph. Eur.), Фармакопеи США 43-го изд., национальный формуляр 38 (USP), Японской фармакопеи XVII изд. (JP) и Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Подтверждение подлинности действующего вещества лекарственного средства

Метод ЯМР позволяет решать задачу идентификации соединения двумя способами: напрямую, путем самостоятельного определения строения соединения, и косвенно, путем сравнения ЯМР-спектров испытуемого и стандартного образцов. Самостоятельную структурную интерпретацию спектров ЯМР индивидуальных соединений без использования стандартных образцов (СО) проводят путем комплексного анализа спектральных данных ЯМР (величин химических сдвигов, мультиплетности и относительной интенсивности сигналов в спектрах).

Возможность прямой идентификации структуры исследуемого образца ЛС без использования СО предусмотрена в монографиях «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» Ph. Eur., USP, JP и ФЕАЭС. В ГФ РФ XIV подобная ОФС предусматривает установление подлинности действующего вещества косвенным способом путем сравнения спектра испытуемого образца со спектром стандартного образца (первичного или вторичного)

или с известным эталонным спектром². В то же время ГФ РФ XIV содержит ряд ОФС, допускающих прямую идентификацию соединения методом ЯМР. Так, ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для идентификации пептидов»³ рекомендует проводить установление подлинности пептидов методом ЯМР путем сравнения спектров испытуемого и стандартного образцов, но при отсутствии последнего допускается самостоятельная идентификация аминокислотного состава и определения аминокислотной последовательности испытуемого образца. В данной ОФС приведен конкретный алгоритм действий, позволяющий напрямую установить подлинность пептида. ОФС «Метод спектроскопии ЯМР для определения подлинности полисахаридных вакцин»⁴ вообще не предусматривает косвенного способа идентификации строения полисахарида путем сравнения спектров испытуемого образца и СО. В данной ОФС указано, что идентификация полисахарида происходит путем выявления в углеродном спектре сигналов, которые характеризуются определенными химическими сдвигами, уникальными для данного полисахарида с соответствующими доверительными интервалами. Следовательно, возможности метода ЯМР при установлении подлинности действующего вещества, закрепленные в ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для идентификации пептидов» и «Метод спектроскопии ЯМР для определения подлинности полисахаридных вакцин», более широкие, чем в ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса».

В ФЕАЭС, аналогично ГФ РФ XIV, косвенный способ идентификации структуры анализа методом ЯМР путем сравнения спектров испытуемого и стандартного образцов является основным⁵. Однако ФЕАЭС (в отличие от ГФ РФ XIV) в ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» допускает использование рабочего стандартного образца при отсутствии СО при условии, что ЯМР-спектр полностью совпадает с заявленной структурой материала. Такая формулировка подразумевает самостоятельную структурную интерпретацию рабочего стандартного образца методом ЯМР. Что касается конкретных химических классов соединений, ФЕАЭС рекомендует

² ОФС.1.2.1.1.0007.15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

³ ОФС.1.7.2.0036.18 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для идентификации пептидов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁴ ОФС.1.7.2.0014.15 Метод спектроскопии ЯМР для определения подлинности полисахаридных вакцин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁵ Проект ОФС 2.2.33 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Фармакопея Евразийского экономического союза.

использовать метод ЯМР только для установления подлинности пептидов⁶. В данной ОФС, аналогично соответствующей статье ГФ РФ XIV, указано, что «при отсутствии фармакопейного стандартного образца можно использовать стандартный образец, идентичность которого подтверждают самостоятельной структурной интерпретацией одномерных спектров (применимо к олигопептидам до 20 аминокислотных остатков при естественном содержании изотопов ¹³C). Структурная интерпретация осуществляется с использованием двумерных методов корреляционной спектроскопии». Таким образом, ФЕАЭС допускает прямой способ идентификации строения действующего вещества при предпочтении косвенного способа.

Действующая редакция Ph. Eur. включает более широкий перечень ЛС, подлинность которых подтверждается методом ЯМР. В него входят:

- олиго- и полипептиды (как химический класс, так и индивидуальные соединения: бусерелин, гозерелин, гонадорелина ацетат, терлипрессин, октреотид)⁷;
- химические прекурсоры радиофармацевтических препаратов (как целевая группа⁸, так и индивидуальные соединения⁹);
- гепарины натрия и кальция различных молекулярных масс и лекарственных форм¹⁰;
- вакцины (конъюгированная вакцина гемофильная, тип В¹¹, конъюгированные вакцины менингококковых групп¹², конъюгированная вакцина полисахаридная пневмококковая¹³);
- ЛС животного происхождения (рыбий жир, лососевый жир)¹⁴;
- рекомбинантные белки¹⁵;
- индивидуальные низкомолекулярные соединения (например, тобрамицин¹⁶).

Согласно Ph. Eur., установление подлинности действующего вещества в ЛС методом ЯМР проводят косвенно, путем сопоставления спектров испытуемого и стандартного образцов¹⁷. Однако в Ph. Eur. предусмотрена возможность и прямого способа установления строения молекулы. Так, в разделе «Тесты идентификации» монографии «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»¹⁸ отмечено, что в отсутствие референсного стандарта может быть использован образец сравнения, идентичность которого должна быть подтверждена независимой структурной интерпретацией спектральных данных ЯМР или альтернативными методами.

В USP, в отличие от ГФ РФ, ФЕАЭС и Ph. Eur., прямой способ установления строения анализируемого соединения методом ЯМР регламентирован в отдельной монографии¹⁹. В ней отмечено, что информативность спектра ЯМР достаточна для вывода структур органических молекул даже при отсутствии референсных стандартов или их спектров. Относительно простые структуры могут быть идентифицированы с помощью химических сдвигов, мультиплетности спин-спинового взаимодействия и величин интенсивностей, полученных из одномерных спектров ¹H и ¹³C. Для расшифровки более сложных структур спектроскопистам рекомендуется получать

⁶ Проект ОФС 2.2.64 Спектрометрия ядерного магнитного резонанса для идентификации пептидов. Фармакопея Евразийского экономического союза.

⁷ General monograph 2.2.64 Peptide identification by nuclear magnetic resonance. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020. Monograph 1077 Buserelin; Monograph 1636 Goserelin; Monograph 0827 Gonadorelin acetate; Monograph 12646 Terlipressin; Monograph 2414 Octreotide. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁸ Monograph 2902 Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁹ Monograph 2350 Medronic acid for radiopharmaceutical preparations; Monograph 2294 Tetra-O-acetyl-mannose triflate for radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁰ Monograph 0332 Heparin calcium; Monograph 0333 Heparin sodium; Monograph 0828 Heparins, low-molecular-mass; Monograph 1097 Enoxaparin sodium; Monograph 1134 Nadroparin calcium; Monograph 1252 Parnaparin sodium; Monograph 1271 Tinzaparin sodium European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹¹ Monograph 21219 Haemophilus type B conjugate vaccine. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹² Monograph 2112 Meningococcal group C conjugate vaccine; Monograph 262 Haemophilus type B and meningococcal group C conjugate vaccine; Monograph 3066 Meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹³ Monograph 2150 Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁴ Monograph 2398 Cod-liver oil, farmed; Monograph 1910 Salmon oil, farmed. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁵ Monograph 0784 Recombinant DNA technology, products of. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁶ Monograph 0645 Tobramycin. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁷ General Monograph 2.2.33 Nuclear magnetic resonance spectrometry. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁸ Там же.

¹⁹ General Monograph 1761 Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43-NF38. Rockville, MD; 2020.

двумерные спектры из экспериментов по определению гомо- или гетероядерных связей.

Действующая редакция USP также содержит ряд монографий, регламентирующих косвенное подтверждение методом ЯМР подлинности следующих ЛС:

- олигопептидов (гозерелина ацетат, окситоцин)²⁰;
- олиго- и полисахаридов (β -глюканы, фондaparинукс натрия)²¹;
- бактериальных полисахаридов, используемых при производстве вакцин²²;
- гепаринов натрия и кальция различных молекулярных масс и лекарственных форм, включая эноксапарин натрия и далтепарин натрия²³;
- вакцин (гликоконъюгированных, вакцин для человека)²⁴;
- смесей низкомолекулярных соединений²⁵;
- препаратов для перорального введения²⁶.

Также этот метод может использоваться для подтверждения подлинности незаявленных синтетических соединений в продуктах, реализуемых через коммерческую сеть как пищевые добавки²⁷.

Сравнительный анализ круга объектов, для которых отдельными ОФС, ФС и монографиями предусмотрено установление подлинности действующего вещества методом ЯМР, свидетельствует, что в USP он шире по сравнению с ГФ РФ XIV, ФEAЭС и Ph. Eur.

Следует подчеркнуть, что в USP регламентируется использование метода ЯМР для доказательства фальсификации биологически

активных добавок (БАД) и пищевых добавок растительного или животного происхождения²⁸. В этой монографии представлена процедура выявления фальсификатов. Предварительно регистрируют спектры наиболее распространенных синтетических наркотиков, снижающих аппетит, или синтетических стимуляторов потенции. Затем выявляют характерные для спектров этих веществ сигналы в спектрах БАД натурального происхождения, предназначенных для похудения или лечения эректильной дисфункции (их чаще всего фальсифицируют).

В JP прямая идентификация соединения превалирует над косвенной. Монография «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»²⁹ (раздел «Идентификация») первым пунктом предусматривает подтверждение подлинности на основе использования химических сдвигов, мультиплетности сигнала и его относительной интенсивности, и лишь вторым пунктом — идентификацию с использованием референсного стандарта. В соответствии с этой монографией образец может быть идентифицирован как заявленное вещество при условии, что экспериментально определенные величины химических сдвигов, мультиплетности и относительных интенсивностей сигналов совпадают со справочными значениями³⁰. В JP прямую идентификацию соединений методом ЯМР без использования СО активно используют при анализе природных ЛС, полученных из минералов, растений, органов, тканей, секретов и клеточных включений животных (данный вид ЛС в JP объединен термином «Crude drugs»). В частности, идентификацию биоактивных соединений

²⁰ Monograph 2150 Goserelin Acetate; Monograph 3366 Oxytocin. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²¹ Monograph 4808 Beta Glucan; Monograph 2029 Fondaparinux Sodium. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²² General Monograph 198 Nuclear magnetic resonance spectroscopy identity testing of bacterial polysaccharides used in vaccine manufacture. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²³ Monograph 2195 Heparin Sodium; Monograph 1230 Dalteparin Sodium; Monograph 1623 Enoxaparin Sodium. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²⁴ General Monograph 1234 Vaccines for human use—polysaccharide and glycoconjugate vaccines; General Monograph 1238 Vaccines for human use—bacterial vaccines. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²⁵ Monograph 331 Amyl Nitrite. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

Monograph 332 Amyl Nitrite Inhalant. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²⁶ General Chapter 2 Oral drug products—product quality tests. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²⁷ General Monograph 2251 Screening for undeclared drugs and drug analogues. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

²⁸ Там же.

²⁹ General Monograph 2.21 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

³⁰ Там же.

в природных ЛС проводят методом ЯМР, используя величины химических сдвигов сигналов, их мультиплетности и относительные интенсивности (тест 10 в ОФС «Тестирование природных ЛС»³¹). Выявляя сигналы биоактивных соединений в ЯМР-спектрах сложных смесей Crude Drugs, тем самым подтверждают подлинность этих природных ЛС. Метод ЯМР широко используется в фармацевтическом анализе в Японии, поскольку ЛС природного происхождения составляют значительный сегмент японского фармацевтического рынка.

В 47 частных монографиях JP предусматривает прямую идентификацию следующих синтетических ЛС без использования референсных стандартов³²: алпрозолам, азтреонам, карумонам натрия, цефаклор, цефадроксил, цефалексин, цефалотин натрия, цефатризин пропиленгликолат, цефазолин натрия, цефоперазон, цефкапен пивоксил гидрохлорид моногидрат, цефдинир, цефдиторен пивоксил, цефипим гидрохлорид гидрат, цефиксим гидрат, цефменоксим гидрохлорид, цефметазол натрия, цефминокс натрия гидрат, цефодизим натрия, цефоперазон натрия, цефотаксим натрия, цефотетан, цефотиам гексетил гидрохлорид, цефотиам гидрохлорид различных лекарственных форм, цефозопрам гидрохлорид различных лекарственных форм, цефпирамид натрия, цефпиром сульфат, цефподоксим проксетил, сефроксадин гидрат, цефсулодин натрия, цефтазидим различных лекарственных форм, цефтерам пивоксил, цефтибутен гидрат, цефтизоксим натрия, цефтриаксон натрия гидрат, цефуроксим аксетил, фломоксеф натрия, фосфомицин кальция гидрат, фосфомицин натрия, латамоксеф натрия, пиперацillin гидрат, рокитамидин, тазобактам, тобрамицин, трепибутон, воглибоза.

Суммарная информация по использованию метода ЯМР для установления подлинности

действующего вещества ЛС в различных фармакопеях мира представлена в таблице 1.

Таким образом, перечень ЛС, при контроле качества которых по показателю «подлинность» рекомендуется использовать метод ЯМР, в USP, Ph. Eur. и JP более широк по сравнению с отечественной фармакопеей и ФЕАЭС.

Определение абсолютного содержания действующего вещества лекарственного средства

Во всех анализируемых фармакопеях возможность определения абсолютного содержания действующего вещества декларируется в монографиях и ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»³³. При количественном анализе методом ЯМР определение абсолютного содержания действующего вещества в испытуемом образце ЛС осуществляют прямым измерением отношения интегральных интенсивностей сигналов действующего вещества и внутреннего стандарта. При отсутствии внутреннего стандарта содержание действующего вещества определяют как весовую долю в смеси установленных компонентов, суммируя при этом результаты прямого измерения относительной интегральной интенсивности сигналов каждого из компонентов ЛС. В USP возможность количественного определения абсолютного содержания анализируемого вещества в образце отражена в монографии, посвященной применению метода ЯМР в фармакопейном анализе³⁴. Следует отметить, что USP не только декларирует возможность использования ЯМР для оценки абсолютного содержания в общих монографиях, но и рекомендует этот способ в частных монографиях. Например, идентификацию и определение абсолютного содержания фосфолипидов в масле криля³⁵ осуществляют методом ЯМР на ядре ³¹P.

³¹ General Monograph 5.01 Crude Drugs Test. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

³² Official Monographs. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

³³ ОФС.1.2.1.1.0007.15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Проект ОФС 2.2.33 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Фармакопея Евразийского экономического союза.

General Monograph 2.2.33 Nuclear magnetic resonance spectrometry. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

General Monograph 761 Nuclear magnetic resonance spectroscopy. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43-NF38. Rockville, MD; 2020.

General Monograph 2.21 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

³⁴ General Monograph 1761 Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43-NF38. Rockville, MD; 2020.

³⁵ Monograph 5100 Krill Oil; Monograph 5104 Krill Oil Capsules. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43-NF38. Rockville, MD; 2020.

Таблица 1. Использование метода ЯМР для установления подлинности действующего вещества лекарственного средства в различных фармакопеях мира

Table 1. The NMR method as used by different pharmacopoeias for active ingredient identification

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Способ идентификации структуры лекарственного средства методом ЯМР <i>Method of the product structure identification by NMR</i>	Лекарственные средства, конкретизированные в монографиях <i>Medicines included in general and individual monographs</i>
ГФ РФ XIV <i>Ph. Rus. XIV</i>	Прямой и косвенный (предпочтительный) <i>Direct and indirect (preferred)</i>	Фармацевтические субстанции, пептиды как химический класс, полисахаридные вакцины <i>Active pharmaceutical ingredients, peptides as a chemical class, polysaccharide vaccines</i>
ФЕАЭС <i>Ph. EAEU</i>	Косвенный, прямой отмечен как возможный <i>Indirect method, with direct method included as an alternative</i>	Пептиды <i>Peptides</i>
Ph. Eur. 10.5	Косвенный, прямой отмечен как возможный <i>Indirect method, with direct method included as an alternative</i>	Химические прекурсоры для радиофармацевтических препаратов, пептиды (как химический класс, так и индивидуальные соединения), вакцины отдельных фармакологических групп, индивидуальные ЛС животного происхождения, рекомбинантные белки, индивидуальные низкомолекулярные соединения <i>Chemical precursors for radiopharmaceuticals, peptides (both as a chemical class and individual compounds), vaccines of individual pharmacological groups, individual medicines of animal origin, recombinant proteins, individual low molecular weight compounds</i>
USP43–NF38	Прямой и косвенный <i>Both direct and indirect</i>	Индивидуальные пептиды, индивидуальные олиго- и полисахариды, индивидуальные смеси низкомолекулярных соединений, бактериальные полисахариды как класс, вакцины отдельных фармакологических групп, гепарины, препараты для перорального введения, БАДы растительного и животного происхождения <i>Individual peptides, individual oligo- and polysaccharides, individual mixtures of low molecular weight compounds, bacterial polysaccharides as a class, vaccines of individual pharmacological groups, heparins, oral dosage forms, dietary supplements of plant and animal origin</i>
JP XVII	Прямой (предпочтительный) и косвенный <i>Direct (preferred) and indirect</i>	ЛС, полученные из минералов, растений, органов, тканей, секретов и клеточных включений животных, биоактивные вещества, входящие в состав ЛС природного происхождения, индивидуальные синтетические соединения <i>Medicinal products derived from minerals, plants, organs, tissues, secretions and cellular inclusions of animals, bioactive substances in medicines of natural origin, individual synthetic compounds</i>

Примечание. ГФ РФ XIV – Государственная фармакопея XIV изд.; ФЕАЭС – Фармакопея Евразийского экономического союза; Ph. Eur 10.5 – Европейская фармакопея, версия 10.5; USP43–NF38 – Фармакопея США 43 изд., национальный формуляр 38; JP XVII – Японская фармакопея XVII изд.

Note. Ph. Rus. XIV–State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14th ed.; Ph. EAEU–Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union; Ph. Eur. 10.5–European Pharmacopoeia, 10.5; USP43–NF38–United States Pharmacopoeia 43rd ed., National Formulary 38th ed.; JP XVII–Japanese Pharmacopoeia, 17th ed.

В JP принципы количественной ЯМР-спектроскопии изложены в соответствующих монографиях³⁶. Кроме того, существует частная монография «Аналитические методики количественного определения методом ЯМР и их применение

к реагентам в японской фармакопее»³⁷, в которой декларируется использование метода ЯМР для определения степени чистоты маркерных соединений (биоактивных веществ ЛС группы Crude drugs), подпадающих под категорию

³⁶ General Monograph 2.21 Nuclear magnetic resonance spectroscopy; General Monograph 5.01 Crude Drugs Test. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

³⁷ Monograph Quantitative analytical technique utilizing nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and its application to reagents. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

«реагенты»³⁸. В JP³⁹ отмечено, что «применение количественной ЯМР-спектроскопии позволяет решить вопрос о чистоте реагентов, полученных из природного источника. Эти реагенты используются в качестве эталонных веществ с метрологической прослеживаемостью, когда точное содержание этих реагентов определяется метрологически с помощью количественного ЯМР». В JP метод ЯМР рекомендуется использовать и для определения абсолютного содержания индивидуальных соединений, например Е-коричной кислоты, генипозиды, 6-гингерола, магнфлорина иодида, магнолола, логанина, пaeонола, рейна, розмариновой кислоты, салкасапина b2, 6-шогаола⁴⁰.

В ГФ РФ XIV, Ph. Eur. и ФЕАЭС, в отличие от JP и USP, отсутствуют общие или частные ФС, которые конкретизировали бы перечень ЛС, абсолютное содержание действующего вещества в которых может быть определено методом ЯМР.

Определение состава соединений нестехиометрического строения и средней длины полимерной цепи в полимерах и сополимерах

В настоящее время в медицинской практике активно применяют ЛС на основе соединений нестехиометрического состава. Как правило, это природные или модифицированные олиго- и полимеры, а также синтетические сополимеры, в которых могут варьировать мольные доли различных структурных фрагментов. Фармакокинетические свойства полимеров и сополимеров зависят от длины полимерной цепи и от соотношения структурных фрагментов макромолекулы, влияющих на его свойства [1–4]. Например, фармакокинетические свойства гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК), используемых в качестве плазмозаменителей, зависят от молекулярной массы этих модифицированных полимеров и от содержания

гидроксиэтильных групп в макромолекулах ГЭК. Гидроксиэтилирование замедляет процесс ферментного гидролиза ГЭК, продлевая тем самым время циркуляции препарата в кровотоке [5, 6]. Поэтому при проведении экспертизы качества полимеров и сополимеров актуально оценивать их нестехиометрический состав. Как правило, такой анализ выполняют хроматографическими методами, предварительно проведя деструкцию образца. Метод ЯМР является абсолютным и прямым методом измерения мольного соотношения структурных компонентов макромолекул, так как отношение интенсивностей сигналов этих компонентов равно отношению их молей. Зная мольный состав соединений, можно рассчитать число мономерных звеньев, то есть определить среднюю длину полимерной цепи. Поэтому в Ph. Eur. и USP метод ЯМР используют для определения мольного состава соединений нестехиометрического строения (табл. 2).

В ГФ РФ XIV, JP и ФЕАЭС отсутствуют общие или частные ФС, содержащие методики определения нестехиометрического состава конкретных сополимеров или модифицированных полимеров методом ЯМР.

Идентификация и количественное определение содержания примесей в лекарственных средствах

Возможность идентификации и количественного определения примесей методом ЯМР отражена в ОФС и монографиях «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» отечественной и зарубежных фармакопей⁴¹. Так, в ОФС ГФ РФ XIV отмечено, что «идентификацию посторонних примесей осуществляют аналогично установлению подлинности ЛС, ужесточая требования к чувствительности и цифровому разрешению. Метод ЯМР является абсолютным методом определения мольного соотношения ЛС и примесного соединения:

³⁸ General Monograph 9.41 Reagents, test solution. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

³⁹ Monograph Quantitative analytical technique utilizing nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and its application to reagents. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

⁴⁰ General Monograph 9.41 Reagents, test solution. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

⁴¹ ОФС.1.2.1.1.0007.15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Проект ОФС 2.2.33 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

General Monograph 2.2.33 Nuclear magnetic resonance spectrometry. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

General Monograph 761 Nuclear magnetic resonance spectroscopy. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

General Monograph 2.21 Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

Таблица 2. Применение метода ЯМР для определения строения соединений нестехиометрического состава**Table 2.** The NMR method used for determination of the composition of non-stoichiometric compounds

Наименование ЛС <i>Product name</i>	Измеряемая величина <i>Measured value</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>
Гидроксипропилбетадекс ⁴² <i>Hydroxypropylbetadex</i> ⁴²	Степень молярного замещения (отношение числа гидроксипропильных фрагментов к числу глюкозидных звеньев) <i>Molar substitution degree (ratio of the number of hydroxypropyl fragments to the number of glucoside units)</i>	USP43–NF38; Ph. Eur. 10.5
Гидроксипропилкрахмалы (кукурузный, гороховый, картофельный) различных лекарственных форм ⁴³ <i>Hydroxypropyl starches (corn, pea, potato) in various dosage forms</i> ⁴³	Степень молярного замещения (отношение числа замещенных гидроксипропильных радикалом α-D-глюкопиранозных звеньев к их общему числу) <i>Molar substitution degree (the ratio of the number of α-D-glucopyranose units substituted with hydroxyethyl radical to the total number of α-D-glucopyranose units)</i>	USP43–NF38; Ph. Eur. 10.5
Хитозаны ⁴⁴ <i>Chitosans</i> ⁴⁴	Степень деацетилирования (отношение количества глюкозаминных фрагментов к общему числу мономерных звеньев в молекуле полисахарида) <i>Deacetylation degree (the ratio of the number of glucosamine fragments to the total number of monomeric units in the polysaccharide molecule)</i>	USP43–NF38
β-Глюканы ⁴⁵ <i>β-Glucans</i> ⁴⁵	Доля глюкопиранозных остатков с (1→6) гликозидными связями относительно общего числа глюкопиранозных звеньев <i>The proportion of glucopyranose residues with (1→6) glycosidic bonds relative to the total number of glucopyranose units</i>	USP43–NF38
Эфир полиоксиэтиленгликоля и олеиновой кислоты ⁴⁶ <i>Polyoxyethylene glycol and oleic acid ether</i> ⁴⁶	Средняя длина полимерной цепи <i>Average length of the polymer chain</i>	USP43–NF38
Эфир полиоксиэтиленгликоля и цетостеариновой кислоты ⁴⁷ <i>Polyoxyethylene glycol and Cetostearyl acid ester</i> ⁴⁷	Средняя длина полимерной цепи <i>Average length of the polymer chain</i>	USP43–NF38
Сульфобутилбетадекс натрия ⁴⁸ <i>Sulfobutylbetadex sodium</i> ⁴⁸	Степень молярного замещения (отношение числа сульфобутильных фрагментов к числу глюкозидных звеньев) <i>Molar substitution degree (ratio of the number of sulfobutyl fragments to the number of glucoside units)</i>	Ph. Eur. 10.5
Полоксамеры ⁴⁹ <i>Poloxamers</i> ⁴⁹	Отношение оксипропилен:оксиэтилен <i>Oxypropylene:oxyethylene ratio</i>	Ph. Eur. 10.5
Лауромакрогол ⁵⁰ <i>Lauromacrogol</i> ⁵⁰	Средняя длина полимерной цепи <i>Average length of the polymer chain</i>	Ph. Eur. 10.5

Примечание. Ph. Eur. 10.5 – Европейская фармакопея, версия 10.5; USP43–NF38 – Фармакопея США 43 изд., национальный формуляр 38.

Note. Ph. Eur. 10.5–European Pharmacopoeia, 10.5 ed.; USP43–NF38–United States Pharmacopoeia 43rd ed., National Formulary 38th ed.

⁴² Monograph 5818 Hydroxypropyl Betadex. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.
Monograph 1804 Hydroxypropylbetadex. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁴³ Monograph 6060 Hydroxypropyl Potato Starch, Monograph 6054 Hydroxypropyl Pea Starch, Monograph 6060 Hydroxypropyl Corn Starch, Monograph 6061 Pregelatinized Hydroxypropyl Potato Starch, Monograph 6056 Pregelatinized Hydroxypropyl Pea Starch, Monograph 6047 Pregelatinized Hydroxypropyl Corn Starch, United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.
Monograph 2165 Starch, hydroxypropyl, Monograph 2645 Starch, hydroxypropyl, pregelatinised. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁴⁴ Monograph 5710 Chitosan. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

⁴⁵ Monograph 4808 Beta Glucan. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

⁴⁶ Monograph 5950 Polyoxyl 10 Oleyl Ether. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

⁴⁷ Monograph 5955 Polyoxyl 20 Cetostearyl Ether. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

⁴⁸ Monograph 2804 Sulfobutylbetadex sodium. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁴⁹ Monograph 1464 Poloxamers. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁵⁰ Monograph 2046 Lauromacrogol 400. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

$$(n_{\text{ЛС}}/n_{\text{примесь}}) : \frac{S'_{\text{ЛС}}}{S'_{\text{примесь}}} = \frac{n_{\text{ЛС}}}{n_{\text{примесь}}},$$

где $S'_{\text{ЛС}}$ и $S'_{\text{примесь}}$ – нормированные значения интегральных интенсивностей ЛС и примеси⁵¹.

В области применения метода ЯМР для идентификации и определения количественного содержания примесей лидирует USP. Например, одна из монографий USP⁵² предусматривает использование метода ЯМР наряду с жидкостной хромато-масс-спектрометрией для идентификации всех органических контаминантов, экстрагируемых в ЛС из упаковок и систем доставки.

Ph. Eur. содержит частные монографии, рекомендуемые использовать метод ЯМР на различных ядрах для оценки содержания примесей в конкретных ЛС. Например, примесь В (трифторметансульфокислота) в тетра-О-ацетилманнозы трифлате идентифицируют и количественно оценивают⁵³ с помощью ЯМР на ядрах ¹⁹F, а идентификацию и количественное определение содержания примеси А (триизопропилфосфита) и В (тетраизопропилметилендифосфоната) в медроновой кислоте⁵⁴ проводят методом ¹H ЯМР.

Особое внимание в фармакопейном анализе уделяют идентификации и количественному определению токсичных примесей. Одно из основных требований к методу контроля таких примесей – его специфичность, то есть способность идентифицировать примесь в присутствии основных и вспомогательных компонентов ЛС. Метод ЯМР относится к самым специфичным методам идентификации соединений, поэтому он применим в тех случаях, когда не могут быть использованы хроматографические методы. Характерный пример – идентификация и количественное определение генотоксичной примеси гепарина – гиперсульфатированного хондроитинсульфата.

Лечение гепарином обычно хорошо переносится пациентами [7]. Однако в начале 2008 г. появились сообщения из США и европейских стран о серьезных нежелательных явлениях (вплоть до летального исхода) после внутривенного введения нефракционированного гепарина⁵⁵. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) инициировало обширное расследование причин реакций пациентов. В феврале 2008 г. в клинически подозрительных партиях гепарина методами ЯМР и капиллярного электрофореза было выявлено присутствие неидентифицированного токсиканта, что нельзя было обнаружить с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Методы ЯМР и капиллярного электрофореза были немедленно введены FDA для скрининга на загрязнение всех партий гепарина⁵⁶. Была проведена идентификация структуры токсичной примеси, вызывающей тяжелый побочный эффект при применении инъекционных препаратов гепарина [8, 9]. USP и Ph. Eur. объявили о немедленном пересмотре своих монографий для гепарина натрия и включении в них метода ЯМР.

В настоящее время в соответствии с рекомендациями Ph. Eur. идентификацию гепарина, а также его нетоксичной примеси (дерматана сульфата) и оценку ее содержания относительно действующего вещества осуществляют методом ЯМР, в то время как отсутствие токсичной примеси (гиперсульфатированного хондроитина сульфата) устанавливают методом ВЭЖХ⁵⁷. В JP, напротив, отсутствие гиперсульфатированного хондроитина сульфата подтверждают методом ЯМР, а идентификацию гепарина и дерматана сульфата – методом ВЭЖХ⁵⁸. В USP метод ЯМР используют в обоих случаях⁵⁹. Проект ФС «Гепарин натрия»

⁵¹ ОФС.1.2.1.1.0007.15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁵² General Monograph 1663 Assessment of extractables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

⁵³ Monograph 2294 Tetra-O-acetyl-mannose triflate for radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁵⁴ Monograph 2350 Medronic acid for radiopharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁵⁵ Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany. Geneva: WHO; 2008.

⁵⁶ Information on Heparin. Rockville, MD: FDA; 2008.

⁵⁷ Monograph 0332 Heparin calcium; Monograph 0333 Heparin sodium; Monograph 0828 Heparins, low-molecular-mass; Monograph 1097 Enoxoparin sodium; Monograph 1134 Nadroparin calcium; Monograph 1252 Parnoparin sodium; Monograph 1271 Tinzoparin sodium. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁵⁸ Monograph Heparin Calcium; Monograph Heparin Sodium. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

⁵⁹ Monograph 2195 Heparin Sodium; Monograph 1230 Dalteparin Sodium; Monograph 1623 Enoxoparin Sodium. United States Pharmacopeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

отечественной фармакопеи, который находится на стадии утверждения, также предусматривает использование метода ЯМР как для подтверждения подлинности гепарина, так и для подтверждения отсутствия гипертсульфатированного хондроитин сульфата.

Оценка кристалличности и полиморфизма твердых лекарственных средств

Кристаллическое состояние — это устойчивое фазовое состояние твердого вещества, структура которого обладает пространственной трехмерной периодичностью в расположении молекул⁶⁰. Строгая трехмерная повторяемость в расположении молекул, распространяющаяся на бесконечное число периодов, называется кристаллической решеткой. Твердые кристаллические вещества, имеющие кристаллическую решетку без пространственных дефектов, обладают 100% кристаллическостью. Количественной характеристикой кристалличности является степень кристалличности — отношение массы кристаллической части порошка испытуемой субстанции к ее общей массе, выраженное в процентах или долях⁶¹. Вещества с нулевой кристаллическостью являются аморфными. Аморфные вещества характеризуются беспорядочным расположением молекул и не имеют постоянной температуры плавления. Кристаллическое вещество может обладать полиморфизмом — способностью существовать в различных кристаллических формах при одинаковом химическом составе. Такие формы называются полиморфными модификациями. Полиморфные модификации часто обладают различной биодоступностью и, как следствие, различной биологической активностью [10–12]. Степень кристалличности является одним из важных показателей, определяющих качество ЛС в твердых лекарственных формах. Изменение кристаллического состояния в значительной степени оказывает влияние на физико-химические, фармако-технологические свойства и биодоступность ЛС [13]. Оценка полиморфизма также обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет терапевтическую эффективность и безопасность ЛС.

Для изучения кристалличности и полиморфизма используется особая разновидность метода ЯМР — твердофазная. В ГФ РФ XIV возможность изучения полиморфизма ЛС в твердом состоянии этим методом задекларирована в ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» и «Полиморфизм»⁶². При этом ОФС «Кристалличность» не указывает метод твердофазной ЯМР в перечне методов, применяющихся для определения степени кристалличности ЛС⁶³.

В ФЕАЭС твердофазную ЯМР рекомендуют в качестве метода мониторинга и определения кристалличности и полиморфизма⁶⁴. В монографии «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» Ph. Eur.⁶⁵ отмечено, что ЯМР веществ в твердом состоянии может быть использован для получения информации о полиморфизме и родственных молекулярных конформациях. Формулировка «информация о родственных молекулярных конформациях» подразумевает идентификацию методом твердофазной ЯМР конформационного полиморфизма — разновидности полиморфизма, при котором молекулы имеют не только различное расположение, но и различную конформацию [14–17].

Ph. Eur., аналогично ГФ РФ и ФЕАЭС, содержит монографии «Полиморфизм» и «Кристалличность»⁶⁶, в которых рекомендовано использовать твердотельную ЯМР не только для получения информации о полиморфизме и связанных с ним относительных молекулярных конформациях, но и в качестве одного из физико-химических методов изучения кристалличности.

Следует отметить, что монография «Кристалличность» USP⁶⁷ рекомендует использовать для оценки кристалличности твердого вещества исключительно метод оптической микроскопии, метод твердотельной ЯМР не упоминается.

В JP наличие кристаллического полиморфизма отмечается в частных монографиях на многие ЛС в твердом состоянии, например аторвастатин кальция гидрат, ауранофин, азелдинипин, беканамидин сульфат, цилексетил, клопидогрел

⁶⁰ ОФС.1.1.0018.15 Кристалличность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁶¹ Зоркий П.М. Симметрия молекул и кристаллических структур. М.: МГУ; 1986.

⁶² ОФС.1.2.1.1.0007.15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса; ОФС.1.1.0017.15 Полиморфизм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁶³ ОФС.1.1.0018.15 Кристалличность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁶⁴ Проект ОФС 2.3.8.0 Кристалличность; Проект ОФС 2.3.4.0 Полиморфизм. Фармакопея Евразийского экономического союза.

⁶⁵ General Monograph 2.2.33 Nuclear magnetic resonance spectrometry. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁶⁶ General Monograph 5.9 Polymorphism; General Monograph 5.16 Crystallinity. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁶⁷ General Monograph 655 Crystallinity. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

сульфат, дексаметазон, телмисартан и др.⁶⁸ Основным методом оценки степени кристалличности и полиморфных превращений в ЯР является метод порошковой рентгенофазовой дифракции⁶⁹. Примеры использования твердотельной ЯМР для анализа кристалличности и полиморфизма в ЯР отсутствуют.

Аттестация фармакопейных стандартных образцов

Важнейшей проблемой государственного контроля качества ЛС является обеспечение лабораторий стандартными образцами (СО) состава и свойств веществ и материалов. СО – это образец материала (вещества), достаточно однородный и стабильный по отношению к одному или нескольким определенным свойствам, которые были установлены, чтобы он был пригодным для предполагаемого использования в измерительном процессе⁷⁰. Свойства могут быть количественными или качественными (например, идентичность веществ или образцов). В настоящее время Международная организация законодательной метрологии (International Organization of Legal Metrology, OIML), Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO), Организации Метрической конвенции: Международный комитет мер и весов (Comité International des Poids et Mesures, CIPM) и Международное бюро мер и весов (Bureau International des Poids et Mesures, BIPM) выделяют СО в качестве самостоятельных «измерительных эталонов»⁷¹. Они играют ключевую роль в обеспечении качества на протяжении всего жизненного цикла ЛС, начиная от его разработки и заканчивая контролем качества.

Все СО подлежат аттестации – исследованию, направленному на установление значительных аттестованных характеристик в соответствии с программой или методикой испытаний, с последующим оформлением надлежащих

документов. К основным разделам испытаний первичных СО относятся структурное описание вещества с помощью подходящих химических характеристик (структурная формула, эмпирическая формула, молекулярная масса) и определение чистоты.

Метод ЯМР является прямым методом установления структуры и количественных измерений, поэтому его можно эффективно использовать для структурного описания и определения чистоты при аттестации свойств СО [18]. Круг влияющих величин, повышающих неопределенность результата измерения методом ЯМР, резко сужен по сравнению с методами, традиционно используемыми при установлении аттестованного значения СО (титрометрического, гравиметрического, хроматографического). В большинстве случаев он не требует установления и демонстрации прослеживаемости результатов измерений и контроля факторов, связанных со взвешиванием проб; чистотой реактивов, градуировкой, калибровкой средств измерений, калибровкой (поверкой) мерной посуды.

Все ведущие фармакопеи мира содержат фармакопейные статьи и монографии «Стандартные образцы»⁷², при этом в отечественной, Европейской фармакопеях и проекте Фармакопеи ЕАЭС в разделе «Аттестация СО» метод ЯМР указан первым пунктом в списке методов, рекомендуемых для структурного описания первичных СО. Абсолютными методами определения чистоты химических первичных СО в ГФ РФ XIV указаны дифференциальная сканирующая калориметрия или фазовая растворимость; содержание основного компонента в стандартном образце рекомендовано определять по принципу материального баланса. В то же время подлинность и чистоту биологических СО рекомендуется подтверждать физико-химическими методами, среди которых на первом месте стоит метод ЯМР.

В ФЕАЭС рекомендуется определение чистоты СО проводить прямыми количественными

⁶⁸ Official Monographs. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

⁶⁹ General Monograph 2.58 X-Ray Powder Diffraction Method. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

⁷⁰ ГОСТ 8.315-2019. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения. М.: Стандартинформ; 2019.

⁷¹ РМГ 72-2007. Оценка измерительных возможностей национальных органов по метрологии на основе метрологических характеристик стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов. М.: Стандартинформ; 2009.

⁷² ОФС.1.1.0007.18 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Проект ОФС 5.12 Стандартные образцы. Фармакопея Евразийского экономического союза.

General monograph 5.12 Reference standards. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

General monograph G9 Reference standards. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

General Monograph 11 USP reference standards. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

методами, в том числе методом ЯМР⁷³. В JP, аналогично ФЕАЭС, структурное описание СО и определение их чистоты предлагается осуществлять прямым способом с помощью метода ЯМР⁷⁴. В USP в монографии «Стандартные образцы»⁷⁵ определение чистоты СО рекомендуется проводить с помощью процедуры определения баланса массы. Следует отметить, что данная монография не содержит информацию об использовании метода ЯМР для структурного описания СО. В то же время в монографии «Применение спектроскопии ядерного магнитного резонанса»⁷⁶ указано, что этот метод является прямым методом определения строения и чистоты образца.

Таким образом, все ведущие фармакопеи декларируют применение метода ЯМР для решения широкого круга задач фармакопейного анализа. Суммарный перечень показателей качества ЛС, которые оценивают методом ЯМР, представлен в таблице 3.

Наблюдается гармонизация ГФ РФ XIV, ФЕАЭС и Ph. Eur. в этой области, хотя Ph. Eur. содержит большее число монографий, конкретизирующих применение метода ЯМР. Следует отметить положительную динамику внедрения метода ЯМР в отечественную фармакопейную практику. Так, до 2015 г. ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»⁷⁷ была единственной общей фармакопейной статьей отечественной фармакопеи, предусматривающей применение метода ЯМР в фармакопейном анализе. В 2015 г. в отечественную фармакопею были добавлены ОФС «Метод ЯМР для определения подлинности полисахаридных вакцин», «Фармацевтические субстанции», «Полиморфизм»⁷⁸, конкретизирующие применение метода ЯМР. В 2018 г. в ГФ РФ были включены ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для идентификации пептидов» и «Стандартные образцы»⁷⁹. В настоящее время на стадии утверждения находятся еще три фармакопейные статьи, рекомендуемые использовать метод ЯМР для решения

конкретных задач фармакопейного анализа. При этом положительная динамика внедрения метода ЯМР в отечественную фармакопею менее выражена по сравнению с Ph. Eur. Например, число фармакопейных статей (общих и частных), предусматривающих использование метода ЯМР в фармацевтическом анализе, в Ph. Eur. 9.6 и Ph. Eur. 10.5 составляет 26 и 41 соответственно.

Экспертная практика ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России показывает, что целый ряд отечественных производителей включает в нормативную документацию метод ЯМР для оценки показателей качества своей продукции. В первую очередь речь идет о подтверждении подлинности субстанций (например, тафалгин, даларгин, кумазин С) и СО (например, ГСО даларгина, СО имунофана, тимогена и доксорубицина гидрохлорида). Кроме того, методом ЯМР идентифицируют и количественно определяют примесь уксусной кислоты в субстанции даларгина, остаточные органические растворители в субстанции перхлорона, примесь N-ацетилантралиновой кислоты в субстанциях «Аллапинин» и «Лаппаконитина гидробромид». Это говорит о целесообразности с точки зрения производителей использовать метод ЯМР при контроле качества выпускаемой продукции.

При разработке новых ФС в ГФ РФ и ФЕАЭС можно использовать результаты деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по внедрению метода ЯМР в фармакопейный анализ. В первую очередь это касается разработанных методик оценки показателей качества фармацевтических субстанций [19–25].

Выводы

На основе сравнительного анализа материалов национальных и международных фармакопей по использованию метода ЯМР при решении задач контроля качества ЛС можно сделать следующие выводы:

⁷³ Проект ОФС 5.12 Стандартные образцы. Фармакопея Евразийского экономического союза.

⁷⁴ General monograph G9 Reference standards. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

⁷⁵ General Monograph 11 USP reference standards. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

⁷⁶ General Monograph 1761 Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy. United States Pharmacopoeia. 43rd ed. USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

⁷⁷ ОФС.1.2.1.1.0007.15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁷⁸ ОФС.1.7.2.0014.15 Метод спектроскопии ЯМР для определения подлинности полисахаридных вакцин; ОФС.1.1.0006.15 Фармацевтические субстанции; ОФС.1.1.0017.15 Полиморфизм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁷⁹ ОФС.1.7.2.0036.18 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для идентификации пептидов; ОФС.1.1.0007.18 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Таблица 3. Показатели качества лекарственных средств, оцениваемые методом ЯМР при проведении фармакопейного анализа

Table 3. Medicinal product quality attributes evaluated by NMR in pharmacopoeial analysis

Показатель <i>Parameter</i>	ГФ РФ XIV <i>Ph. Rus. XIV</i>	ФЕАЭС <i>Ph. EAEU</i>	Ph.Eur. 10.5	USP43– NF38	JP XVII
Подтверждение подлинности действующего вещества <i>Identification of the active ingredient</i>	+	+	+	+	+
Определение абсолютного содержания действующего вещества <i>Determination of the absolute content of the active ingredient</i>	+	+	+	+	+
Определение состава соединений нестехиометрического строения <i>Determination of the composition of non-stoichiometric compounds</i>	–	–	+	+	–
Определение средней длины полимерной цепи в полимерах и блок-сополимерах <i>Determination of the average polymer chain length in polymers and block copolymers</i>	–	–	+	+	–
Идентификация и количественное определение примесей <i>Identification and quantification of impurities</i>	+	+	+	+	+
Оценка полиморфизма и кристалличности <i>Evaluation of polymorphism and crystallinity</i>	+	+	+	–	–
Аттестация СО <i>Certification of reference standards</i>	+	+	+	+	+

Примечание. ГФ РФ XIV – Государственная фармакопея XIV изд.; ФЕАЭС – Фармакопея Евразийского экономического союза; Ph. Eur 10.5 – Европейская фармакопея, версия 10.5; USP43–NF38 – Фармакопея США 43 изд., национальный формуляр 38; JP XVII – Японская фармакопея XVII изд.

«+» – показатель оценивают методом ЯМР; «–» – показатель не оценивают методом ЯМР.

Note. Ph. Rus. XIV–State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14th ed.; Ph. EAEU–Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union; Ph. Eur 10.5–European Pharmacopoeia, 10.5 ed.; USP43–NF38–United States Pharmacopoeia, 43rd ed., National Formulary, 38th ed.; JP XVII–Japanese Pharmacopoeia, 17th ed.

+ attribute assessed by NMR; – attribute not assessed by NMR.

1) в области установления подлинности действующего вещества ЛС и определения его абсолютного содержания методом ЯМР лидируют Фармакопея США и Японская фармакопея, которые не только декларируют уникальные возможности этого метода напрямую устанавливать строение вещества и оценивать его содержание без использования стандартных образцов, но и рекомендуют использовать этот метод для широкого круга объектов;

2) в области определения состава соединений нестехиометрического строения и средней длины полимерной цепи в полимерах и сополимерах методом ЯМР ведущие позиции занимают Фармакопея США и Европейская фармакопея;

3) идентификация и количественное определение примесей методом ЯМР декларированы во всех изученных фармакопеях. Действующая редакция Фармакопеи США включает более широкий перечень контаминантов, определяемых в ЛС методом ЯМР, по сравнению с Европейской, Японской фармакопеями, а также Государственной фармакопеей Российской Федерации и Фармакопеей Евразийского экономического союза;

4) Государственная фармакопея Российской Федерации, Фармакопея Евразийского экономического союза и Европейская фармакопея

рекомендуют в качестве метода мониторинга и определения кристалличности и полиморфизма твердофазную ЯМР-спектроскопию – одну из разновидностей метода ЯМР;

5) Государственная фармакопея Российской Федерации, Фармакопея Евразийского экономического союза, Европейская и Японская фармакопеи рекомендуют использовать метод ЯМР при аттестации СО;

6) в Государственной фармакопее Российской Федерации наблюдается положительная динамика использования метода ЯМР для контроля качества ЛС;

7) в целях гармонизации отечественной фармакопеи с Фармакопеей Евразийского экономического союза и Европейской фармакопеей необходимо внести изменение в ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» ГФ РФ XIV, предусматривающее прямой способ установления строения анализируемого соединения методом ЯМР;

8) в целях гармонизации отечественной фармакопеи с Фармакопеей Евразийского экономического союза и Европейской фармакопеей необходимо внести изменение в ОФС «Стандартные образцы», включив в перечень абсолютных методов определения чистоты химических первичных СО метод ЯМР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shu C-H, Wen BJ, Lin KJ. Monitoring the polysaccharide quality of *Agaricus blazei* in submerged culture by examining molecular weight distribution and TNF- α release capability of macrophage cell line RAW 264.7. *Biotechnol Lett.* 2004;26(4):2061–4.
- Olafsdottir ES, Omarsdottir S, Paulsen BS, Wagner H. Immunologically active O6-branched (1 \rightarrow 3)- β -glucan from the lichen *Thamnia vermicularis* var. *subuliformis*. *Phytomedicine.* 2003;10(4):318–24. <https://doi.org/10.1078/094471103322004811>
- Cozzolino R, Malvagna P, Spina E, Giori A, Fuzzati N, Anelli A, et al. Structural analysis of the polysaccharides from *Echinacea angustifolia* radix. *Carbohydr Polym.* 2006;65(3):263–72. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.01.012>
- Cheng HN, Neiss TG. Solution NMR spectroscopy of food polysaccharides. *Polym Rev.* 2012;52(2):81–114. <https://doi.org/10.1080/15583724.2012.668154>
- Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products – different effects. *Anesthesiology.* 2009;111(1):187–202. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a7ec82>
- Yuruk K, Almac E, Ince C. Hydroxyethyl starch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation. *Transfus Altern Transfus Med.* 2007;3(9):164–72. <https://doi.org/10.1111/j.1778-428X.2007.00076.x>
- Lane DA, Lindahl U, eds. Heparin: chemical and biological properties. In: *Clinical applications*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1989.
- Guerrini M, Becatti D, Shriver Z, Naggi A, Viswanathan K, Bisio A, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol.* 2008;26(6):669–75. <https://doi.org/10.1038/nbt1407>
- Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2457–67. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0803200>
- Censi R, Di Martino P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. *Molecules.* 2015;20(10):18759–76. <https://doi.org/10.3390/molecules201018759>
- Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(3):335–47. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.008>
- Zhou Y, Wang J, Xiao Y, Wang T, Huang X. The effects of polymorphism on physicochemical properties and pharmacodynamics of solid drugs. *Curr Pharm Des.* 2018;24(21):2375–82. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180515155425>
- Смирнова ИГ, Гильдеева ГН, Чистяков ВВ. Анализ кристаллической и пространственной структуры лекарственных веществ. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия.* 2012;53(4):234–40. [Smirnova IG, Gildeeva GN, Chistyakov VV. Analysis of crystalline structure and chirality of drug substances. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2: Khimiya = Moscow University Chemistry Bulletin.* 2012;53(4):234–40 (In Russ.)]
- Brittain HG, ed. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker; 1999.
- Desiraju GR. Supramolecular synthons in crystal engineering – a new organic synthesis. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1995;34(21):2311–27. <https://doi.org/10.1002/anie.199523111>
- Reddy DS, Ovchinnikov YE, Shishkin OV, Struchkov YT, Desiraju GR. Supramolecular synthons in crystal engineering. 3. Solid state architecture and synthon robustness in some 2,3-dicyano-5,6-dichloro-1,4-dialkoxybenzenes. *J Am Chem Soc.* 1996;118(17):4085–9. <https://doi.org/10.1021/ja953372u>
- Serezhkin VN, Serezhkina LB. New criterion for conformational polymorphism. *Crystallogr Rep.* 2012;57(1):33–42. <https://doi.org/10.1134/S1063774511030291>
- Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Яшкир ВА, Осинцева ЕВ. Возможности использования метода ядерного магнитного резонанса при аттестации стандартных образцов. *Стандартные образцы.* 2014;(2):19–25. [Kuz'mina NE, Moiseev SV, Yashkir VA, Osintseva EV. The possibility of the nuclear magnetic resonance methods using for reference standards certification. *Standartnye obraztsy = Reference Materials.* 2014;(2):19–25 (In Russ.)]
- Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики определения молярного замещения гидроксипропила крахмала методом ^1H ЯМР-спектроскопии. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016;50(4):47–51. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-4-47-51> [Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of a method for measuring the molar substitution of hydroxyethylstarches by ^1H NMR Spectroscopy. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016;50(4):265–9] <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1435-9>
- Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кутин АА, Жуков ЕА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики определения аминокислотного состава фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{13}C ЯМР-спектроскопии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2017;7(3):175–81. [Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Kutin AA, Zhukov EA, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of the procedure for determination of amino acids composition of glatiramer acetate by C-13 NMR spectroscopy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2017;7(3):175–81 (In Russ.)]
- Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики определения средней молекулярной массы декстранов методом диффузионно-упорядоченной спектроскопии. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017;51(9):60–3. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-9-60-63> [Moiseev SV, Kuz'mina NE, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of a method of measuring mean molecular weight of dextrans by diffusion-ordered spectroscopy. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2017;51(9):829–32] <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1701-5>
- Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Дерябин АС, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции «Бусерелина ацетат» методом ЯМР-спектроскопии. *Химико-фармацевтический журнал.* 2018;52(2):48–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-2-48-53>

- doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-2-48-53 [Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Deryabin AS, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of an NMR-spectroscopic method for authenticity confirmation of busserelin acetate pharmaceutical substance. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(2):159–65] <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1783-8>
23. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Крылов ВИ, Яш-кир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики количественного определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции «глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(7):61–4. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-61-64> [Moiseev SV, Kuz'mina NE, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of a method for assay of trifluoroacetates in the pharmaceutical substance glatiramer acetate by ^{19}F NMR spectroscopy. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(7):658–62] <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1877-3>
24. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):54–63. [Moiseev SV, Kuz'mina NE, Luttseva AI. Development of identification test methods for triptorelin acetate and goserelin acetate substances using NMR spectroscopy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):54–63 (In Russ.)) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-54-63>
25. Kuz'mina NE, Moiseev SV, Khorolskiy MD, Luttseva AI. Development and validation of 2-azaspiro [4,5] decan-3-one (impurity A) in gabapentin determination method using qNMR spectroscopy. *Molecules*. 2021;26(6):1656. <https://doi.org/10.3390/molecules26061656>

Вклад авторов. С.В. Моисеев — идея исследования, подбор и анализ литературы, редактирование текста; Н.Е. Кузьмина — идея исследования, планирование исследования, подбор и анализ литературы, написание и оформление текста рукописи; А.И. Лутцева — ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

Конфликт интересов. Н.Е. Кузьмина является членом редколлегии журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Sergey V. Moiseev—elaboration of the study idea, literature review, editing of the text; Natalia E. Kuz'mina—elaboration of the study idea, planning of the study, literature review, drafting and formatting of the paper; Anna I. Luttseva—carrying responsibility for all aspects of the study and integrity of all parts of the paper, approval of the final version of the paper.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400083-1).

Conflict of interest. Natalia E. Kuz'mina is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Моисеев Сергей Владимирович, канд. хим. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1310-4477>
MoiseevSV@expmed.ru

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>
KuzminaN@expmed.ru

Лутцева Анна Ивановна, канд. фарм. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8752-5245>
Lutceva@expmed.ru

Sergey V. Moiseev, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1310-4477>
MoiseevSV@expmed.ru

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>
KuzminaN@expmed.ru

Anna I. Luttseva, Cand. Sci. (Pharm.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8752-5245>
Lutceva@expmed.ru

Статья поступила 03.11.2021
После доработки 14.12.2021
Принята к печати 04.03.2022

Article was received 3 November 2021
Revised 14 December 2021
Accepted for publication 4 March 2022