

Разработка методики определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии

С. В. Моисеев, В. И. Крылов, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов

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 04.09.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

Резюме: Разработана методика количественного определения фтора, входящего в состав остаточных трифторацетатов в фармацевтических субстанциях «Глатирамера ацетат», методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии. Подобраны параметры эксперимента (время задержки между импульсными последовательностями и число накоплений сигнала спада свободной индукции), минимизирующие ошибки количественных измерений содержания фтора. На основе сравнительного анализа доступных водорастворимых фторсодержащих соединений установлено, что при определении абсолютного содержания остатков трифторуксусной кислоты в глатирамера ацетате целесообразно использовать в качестве внутреннего стандарта трифторэтанол. Показано, что разработанная методика позволяет количественно определять трифторацетаты без использования серии стандартных образцов и деструкции глатирамера ацетата.

Ключевые слова: глатирамера ацетат; метод ^{19}F ЯМР-спектроскопии; количественное определение; внутренний стандарт; трифторуксусная кислота.

Библиографическое описание: Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Разработка методики определения трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 256–260.

Глатирамера ацетат (ГА) широко применяется в терапии ремиттирующего рассеянного склероза [1], а также показан при лечении других аутоиммунных, воспалительных неаутоиммунных заболеваний и болезней, вызванных расстройством иммунитета [2]. Он представляет собой смесь пептидных сополимеров, содержащих в своем составе остатки лизина, аланина, тирозина и глутаминовой кислоты. Способ его получения включает в себя полимеризацию N-карбоксиянгидридов тирозина, аланина, γ -бензилглутамата и N-трифторацетил лизина с последующим снятием защитных групп бензильного типа с остатков лизина, глутаминовой кислоты и трифторацетильной защиты с остатков лизина с дальнейшей лиофилизацией полученной субстанции [2]. Синтезированный таким образом ГА может содержать некоторое количество производных трифторуксусной кислоты (ТФУК). Содержание этих примесей нормировано и контролируется при проведении фармацевтической экспертизы.

В рамках применяемой в фармакопейном анализе методики определение трифторацетатов (в виде фторидов) проводят методом потенциометрического титрования [3], используя раствор, полученный после сжигания ГА в атмосфере кислорода и абсорбции продуктов горения. Необходимо отметить, что применяемая в рамках данной методики пробоподготовка имеет существенные недостатки, связанные с неполным сгоранием образца, потерями образовавшегося фтора и его неполной абсорбции. Как следствие, несмотря на высокую чувствительность метода потенциометрического титрования, фармакопейная методика характеризуется низкой точностью определения веществ с малым содержанием фтора [4]. В связи с этим актуальна разработка методики количе-

ственного определения остаточных трифторацетатов в ГА, основанная на неdestructивных методах анализа. К таким методам относится метод ЯМР-спектроскопии, который не требует сложной пробоподготовки, обладает высокой селективностью и используется при определении аминокислотного состава ГА [5, 6]. Чувствительность метода ЯМР на ядрах ^{19}F сопоставима с чувствительностью метода ^1H ЯМР-спектроскопии [7]. Ранее мы показали, что метод ^1H ЯМР-спектроскопии позволяет количественно определять содержание примесных соединений на уровне $1 \cdot 10^{-5}$ М с неопределенностью измерения менее 5 % [8]. Следовательно, метод ^{19}F ЯМР-спектроскопии может быть использован при количественной оценке малых содержаний фторсодержащих примесей в рамках проведения фармацевтической экспертизы.

Цель данной работы – разработка методики количественного определения трифторацетатов (в пересчете на трифторуксусную кислоту) в фармацевтических субстанциях ГА методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись образцы лекарственных субстанций ГА I и II производства «Teva», Израиль, и модельные растворы, содержащие ТФУК производства «PanGeas», Испания (степень чистоты 99,8 %). В качестве внутренних стандартов использовали трифторэтанол (ТФЭ) и пентафторбензойную кислоту (ПФБК) производства «PiM-Invest» (степень чистоты 99,5 % и 97 %, соответственно). Эквимольные растворы внутренних стандартов готовили разведением соответствующей навески (23,25 мг ТФЭ или 52,30 мг ПФБК) в 100 мл деионизированной воды.

Анализируемые образцы субстанций ГА в количестве 20,4 (I) и 20,6 мг (II) растворяли в 0,4 мл D₂O («Cambridge Isotope Laboratories»). К полученным растворам прибавляли 0,1 мл раствора одного из внутренних стандартов.

Модельные растворы А–Е представляли собой смеси ТФУК и ТФЭ с различным соотношением компонентов. Для приготовления растворов в мерной колбе объемом 100 мл 42,35 мг ТФУК растворяли в 50 мл деионизированной воды, затем доводили объем до метки, получая раствор с концентрацией $C = 0,4235$ мг/мл. Данный раствор в количествах 0,08, 0,09, 0,1, 0,11 и 0,12 мл помещали в ампулы для ЯМР-спектроскопии, добавляли по 0,1 мл раствора ТФЭ и доводили до объема 0,5 мл соответствующим количеством D₂O. Содержание ТФУК в модельных растворах варьировало от 80 до 120 % от номинального нормированного значения (в пересчете на фторид-ион) в ГА (0,1 %).

Спектры ЯМР ¹⁹F регистрировали на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) при температуре 300 К. Калибровку шкалы химических сдвигов осуществляли относительно сигнала внешнего стандарта — трихлорфторметана ($\delta = 0,0$ м.д.). Применяли алгоритм прецизионного интегрирования, описанный в ранее опубликованной работе [8]. Процентное содержание ТФУК в испытуемом образце ГА вычисляли по формуле [9]:

$$X_{\text{масс}}^{\%} = 100 \cdot (S'_a / S'_{\text{ст}}) \cdot (M_a \cdot m_{\text{ст}} / M_{\text{ст}} \cdot m_a), \quad (1)$$

где S' — нормированное значение интегральной интенсивности сигнала; M_a — молекулярная масса ТФУК; $M_{\text{ст}}$ — молекулярная масса внутреннего стандарта; m_a — навеска испытуемого образца ГА; $m_{\text{ст}}$ — количество внутреннего стандарта.

Значения S/N и время продольной релаксации T_1 рассчитывали автоматически, используя программный модуль VnmrJ 4.2.

Статистические параметры количественных измерений (относительное стандартное отклонение, коэффициент вариации, полуширину доверительного интервала при уровне значимости $P = 0,05$) определяли в соответствии с рекомендациями [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработку методики количественного определения трифторацетатов в ГА осуществляли на модельных растворах ТФУК в дейтерированной воде с добавлением внутренних стандартов, в качестве которых изначально были взяты доступные водорастворимые ТФЭ и ПФБК с известными значениями содержания основного компонента. Параметры проведения ЯМР эксперимента подбирали с учетом требований соответствующей ОФС [9] и рекомендаций, изложенных в материалах статьи [8].

На первом этапе разработки методики были выбраны время задержки между импульсными последовательностями и количество накоплений сигнала спада свободной индукции (ССИ) — основные параметры, влияющие на неопределенность интегрирования [8].

При проведении количественных измерений необходимо, чтобы время задержки между импульсными последовательностями (D_I) не менее чем в 5 раз превышало время продольной релаксации (T_1) измеряемого соединения. Определенные эксперимен-

тально значения T_1 используемых фторсодержащих соединений представлены в таблице 1.

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что величина T_1 ТФУК меньше, чем у ТФЭ и ПФБК. Следовательно, величина D_I эксперимента и, соответственно, его продолжительность зависят от выбора вещества, используемого в качестве внутреннего стандарта. При использовании ПФБК время эксперимента увеличивается.

Следующий этап разработки методики включал в себя определение минимального числа накоплений сигнала ССИ, обеспечивающего низкую неопределенность интегрирования. Из литературных данных известно, что неопределенность интегрирования составляет менее 1 % в том случае, когда соотношение «сигнал/шум» (S/N) превышает 150/1 [8, 9]. Экспериментально установлено, что данное условие выполняется, когда количество накопления сигнала ССИ составляет 32 и 1024 при использовании в качестве внутреннего стандарта ТФЭ и ПФБК соответственно. Такое различие в необходимом числе накоплений обусловлено тем, что сигнал ПФБК находится в области с высокой интенсивностью шума, вызванного ядрами ¹⁹F перфторированной изоляции градиентной катушки датчика. Таким образом, использование в качестве внутреннего стандарта ПФБК увеличивает продолжительность прецизионного ЯМР эксперимента в 40 раз по сравнению ТФЭ. Кроме того, в случае ПФБК не соблюдается одно из условий количественных измерений методом внутреннего стандарта: сигналы испытуемого образца и внутреннего стандарта должны находиться вблизи друг от друга, не перекрываясь при этом [9]. Различия в положении сигналов ¹⁹F ТФУК и внутреннего стандарта составляют 1,21 и 68,63 м.д. при использовании ТФЭ и ПФБК соответственно (рис. 1). На основании проведенного исследования сделан вывод о целесообразности использования ТФЭ в качестве внутреннего стандарта.

В рамках разрабатываемой методики анализировали диапазон спектра ¹⁹F в области от $-79,0$ до $-75,0$ м.д. Интегрировали синглетный сигнал CF₃-группы ТФУК ($\delta = -75,56$ м.д.) и триплетный сигнал CF₃-группы ТФЭ ($\delta = -76,77$ м.д.). Нормировку интегральных интенсивностей не проводили ввиду одинакового числа ядер ¹⁹F в молекулах ТФУК и ТФЭ. Абсолютное содержание ТФУК рассчитывали по формуле (1).

Следует отметить, что определение абсолютного содержания ТФУК не требует построения градуировочной функции. Это существенно сокращает время эксперимента и повышает точность измерения, так как неопределенность, связанная с этапом обработки данных, не содержит вклада от непрезентативности выборки, используемой при построении градуировочной функции.

Для оценки правильности разработанной методики определено соотношение «найдено/внесено» в

Таблица 1

ВРЕМЕНА ПРОДОЛЬНОЙ РЕЛАКСАЦИИ

| Химическое соединение | T_1 , с | $5T_1$, с | D_I , с |
|----------------------------|-----------|------------|-----------|
| Трифторуксусная кислота | 2,67 | 13,35 | |
| Трифторэтанол | 3,59 | 17,95 | 20 |
| Пентафторбензойная кислота | 4,45 | 22,25 | 25 |

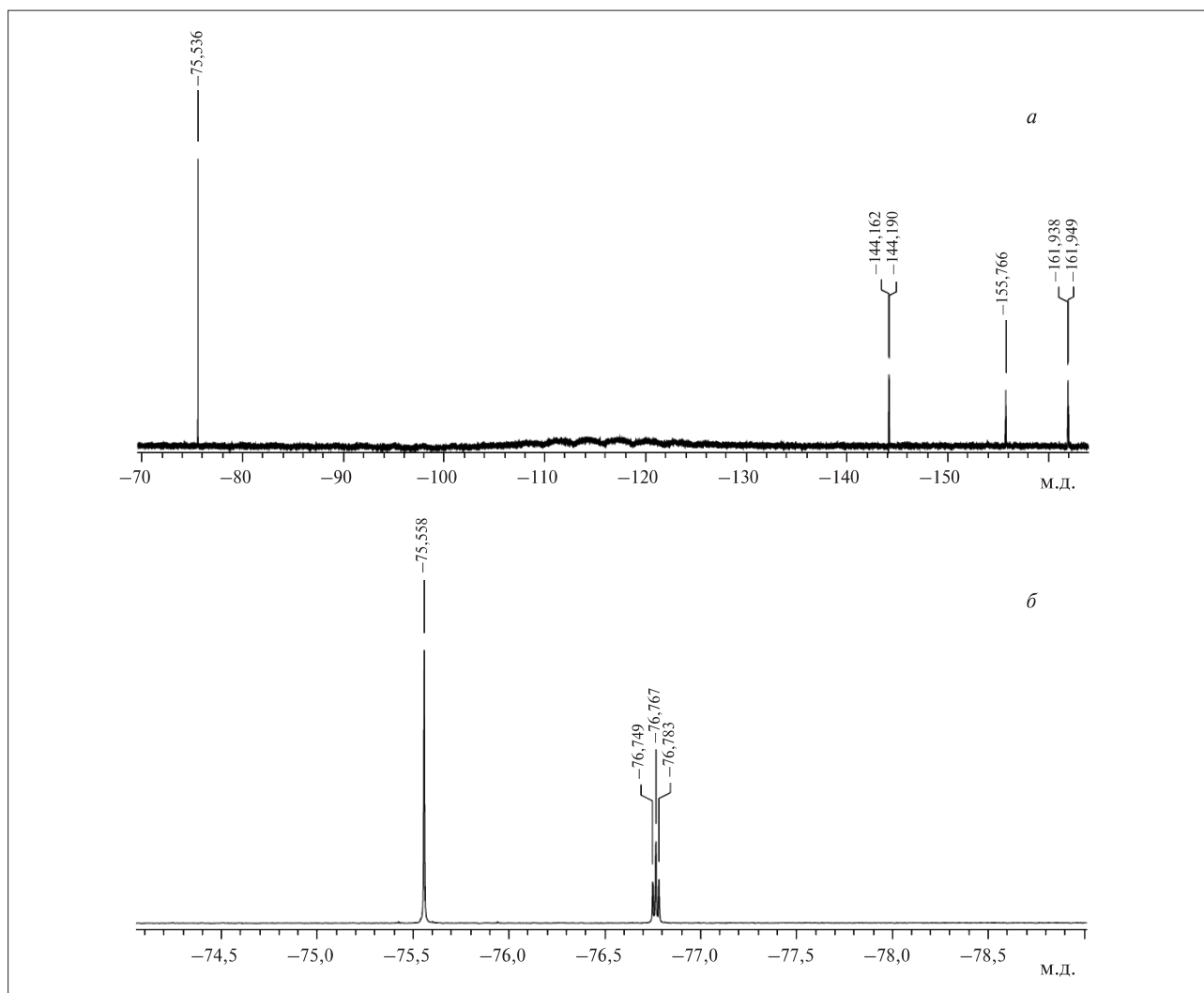


Рис. 1. Спектр ^{19}F ЯМР трифторуксусной кислоты в присутствии внутреннего стандарта: а) пентафторбензойной кислоты; б) трифторэтанола

модельных растворах А–Е. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, позволяют сделать вывод, что систематическая погрешность (δ) количественного определения ТФУК не превышает свой доверительный интервал, который включает в себя 100 % значение коэффициента извлечения. Это соответствует требованиям к приемлемости правильности аналитических методик [10, 11].

Разработанная методика была использована для количественного определения содержания трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат». Спектры ^{19}F субстанций ГА I и II содержат синглетный сигнал в области $\delta = -75,52$ м.д. Добавление ТФУК к анализируемым растворам не приводит к появлению дополнительных сигналов в спектрах, а лишь усиливает интенсивность существующего сигнала. Это позволяет предположить, что фторсодержащая примесь представляет собой ТФУК или ее соль. Результаты количественного определения фторсодержащей примеси в субстанциях I и II представлены в таблице 3.

Следует отметить, что при контроле качества ГА по действующей нормативной документации содержание трифторацетатов определяют полуколичест-

венно путем сравнения потенциалов раствора испытуемого образца ГА и стандартного раствора, содержащего 0,1 % фторид-ионов. Метод ^{19}F ЯМР на основе использования одного стандартного раствора позволяет получить количественную, а не полуколичественную оценку, что является его неоспоримым преимуществом. Как видно из данных, представленных в таблице 3, результаты количественного определения содержания трифторацетатов в субстанции ГА, полученные методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии, хорошо согласуются с полуколичественными результатами потенциометрического титрования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика определения содержания трифторацетатов в фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ^{19}F ЯМР-спектроскопии, предусматривающая использование ТФЭ в качестве внутреннего стандарта. Она позволяет получить количественную оценку без построения калибровочной кривой с использованием серии стандартных образцов с фиксированным содержанием фторид-ионов в них. Существенное упрощение процедуры пробоподготовки, которая сводится к просто-

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ
ПРАВИЛЬНОСТИ РАЗРАБАТЫВАЕМОЙ МЕТОДИКИ
(ВНУТРЕННИЙ СТАНДАРТ ТФЭ)**

| Образец | Внесено, мкг (в пересчете на основное вещество) | Найдено, мкг | Z _i , % |
|---|---|--------------|--------------------|
| А | 33,81 | 33,02 | 99,66 |
| | | 35,78 | 105,83 |
| | | 33,83 | 100,06 |
| В | 38,04 | 37,94 | 99,74 |
| | | 36,93 | 97,08 |
| | | 35,78 | 94,06 |
| С | 42,27 | 41,44 | 98,04 |
| | | 40,95 | 96,88 |
| | | 41,13 | 97,30 |
| D | 46,49 | 47,50 | 102,17 |
| | | 45,63 | 98,15 |
| | | 46,18 | 99,33 |
| E | 50,72 | 51,33 | 101,20 |
| | | 51,39 | 101,32 |
| | | 51,40 | 101,34 |
| Среднее значение (\bar{Z}), % | | | 99,34 |
| Систематическая погрешность ($\delta = \bar{Z} - 100 $), % | | | 0,66 |
| Стандартное отклонение, % | | | 2,82 |
| Коэффициент вариации, % | | | 2,84 |
| Доверительный интервал ($P = 95\%$), % | | | 99,58 ± 1,56 |

му растворению анализируемого образца, сокращает время проведения анализа и повышает точность определения содержания трифторацетатов. Преимущества данной методики перед методикой потенциометрического титрования позволяет рекомендовать ее для внедрения в практику контроля качества субстанции ГА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт ТЕ. Глатирамера ацетат — препарат первого ряда с двойным действием для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016; 8(4): 77–80.

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.
 Моисеев Сергей Владимирович. Ведущий эксперт лаборатории нанолечекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук, доцент.
 Крылов Владислав Игоревич. Ведущий инженер лаборатории нанолечекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Кузьмина Наталья Евгеньевна. Главный эксперт лаборатории нанолечекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р хим. наук.
 Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолечекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук, доцент.
 Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ТРИФТОРАЦЕТАТОВ В ОБРАЗЦАХ СУБСТАНЦИЙ
«ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТ»**

| Образец | Содержание трифторацетата | | |
|---------|---------------------------|------------------------------|--|
| | Метод ¹⁹ F ЯМР | | Потенциометрическое титрование (в виде фторид-иона), % |
| | по массе, % | В пересчете на фторид-ион, % | |
| I | 0,0041 | 0,0021 | менее 0,1 |
| II | 0,0042 | 0,0021 | менее 0,1 |

2. Долитцки Б-З. Способ получения смесей полипептидов с использованием очищенной бромистоводородной кислоты. Патент Российской Федерации, № 2388764 С2; 2010.
 3. Общая фармакопейная статья 1.2.3.0001.15. Потенциометрическое титрование. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
 4. Байулеску ГЕ, Кошофрец ВВ. Применение ион-селективных мембранных электродов в органическом анализе М.: Мир; 1980.
 5. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кутин АА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Разработка методики определения аминокислотного состава фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ЯМР-спектроскопии. Химико-фармацевтический журнал 2017; 51(3): 45–8.
 6. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кутин АА, Жуков ЕА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики определения аминокислотного состава фармацевтической субстанции «Глатирамера ацетат» методом ¹³C ЯМР спектроскопии. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(3): 175–81.
 7. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир; 1984.
 8. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Возможности метода ЯМР-спектроскопии при определении микрокомпонентов смесей. Журнал аналитической химии 2014; 69(11): 1152–60.
 9. Общая фармакопейная статья 1.2.1.1.0007.15. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
 10. ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений. М.: Издательство стандартов; 2002.
 11. РМГ 61-2010. Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. М.; 2010.

DEVELOPMENT OF THE METHOD OF TRIFLUOROACETATES DETERMINATION IN GLATIRAMER ACETATE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE BY ¹⁹F NMR SPECTROSCOPY

S. V. Moiseev, V. I. Krylov, N. E. Kuz'mina, V. A. Yashkir, V. A. Merkulov

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 describes a newly developed procedure of quantitative determination of fluorine which is present in residual trifluoroacetates in glatiramer acetate pharmaceutical substances by ¹⁹F NMR spectroscopy. Test parameters (the relaxation delay and the number of scans) were selected to minimize errors in quantitative measurements. Comparative analysis of available water-soluble fluorine-containing compounds showed that trifluoroethanol could be reasonably used as an internal standard for the determination of the absolute content of trifluoroacetic acid residues in glatiramer acetate. It was demonstrated that the new method could be used for quantitative determination of trifluoroacetates with no need for a series of reference standards and without destruction of glatiramer acetate.

Keywords: glatiramer acetate; ¹⁹F NMR spectroscopy; quantitation; internal standard; trifluoroacetic acid.

For citation: Moiseev SV, Krylov VI, Kuz'mina NE, Yashkir VA, Merkulov VA. Development of the method of trifluoroacetates determination in glatiramer acetate pharmaceutical substance by ¹⁹F NMR spectroscopy. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 256–260.

REFERENCES

- Shmidt TE. Glatiramer acetate is a first-line dual-action drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2016; 8(4): 77–80 (in Russian).
- Dolitski B-Z. Method of preparation of polypeptide mixtures using purified hydrobromic acid. Patent RF, № 2388764 C2; 2010 (in Russian).
- General monograph 1.2.3.0001.15. Potentiometric titration. State Pharmacopoeia of the Russian Federation 13th ed. V. 1. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
- Baiulescu GE, Cosofret VV. Ion-Sensitive Electrodes in Organic Analysis. Moscow: Mir; 1980. P. 78 (in Russian).
- Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Kutin AA, Yashkir VA, Merkulov VA. Development of a procedure for amino acid compositions detection of pharmaceutical substance «glatiramer acetate» by NMR spectroscopy. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2017; 51(3): 45–8 (in Russian).
- 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. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(3): 175–81 (in Russian).
- Gunter H. NMR spectroscopy. An introduction. Moscow: Mir; 1984 (in Russian).
- Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Possibilities of NMR spectrometry in determining trace components of mixtures. *Journal of Analytical Chemistry* 2014; 69(11): 1152–60 (in Russian).
- General monograph 1.2.1.0007.15. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. V. 1. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
- State Standard R ISO 5725-2-2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2. Basic method for determination of repeatability and reproducibility of a standard method of measurement. Moscow: Izdatelstvo standartov; 2002 (in Russian).
- RMG 61-2010. State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision of quantitative chemical analysis procedures. Assessment methods. Moscow; 2010 (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.

Moiseev SV. Leading expert of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences, assistant professor.

Krylov VI. Leading engineer of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

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

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

Merkulov VA. Deputy General Director for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

CONTACT E-MAIL

Moiseev Sergey Vladimirovich; MoiseevSV@expmed.ru