

Разработка методик для установления норм качества новой фармацевтической субстанции кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

Метелев А. В.¹

химик-аналитик, лаборатория контроля качества

Казакова В. С.^{1,2}

к.фарм.н., начальник отдела контроля качества; доцент, кафедра фармацевтической технологии

Фадеева Д. А.²

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии

Бузов А. А.¹

к.т.н., заместитель директора

Чуев В. П.³

д.т.н., генеральный директор

1 – ООО «БЕЛФАРМАМЕД», г. Белгород, Российская Федерация

2 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, Российская Федерация

3 – АО «Опытно-экспериментальный завод «ВладМиВа» (АО «ОЭЗ»ВладМиВа)), г. Белгород, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Фадеева Дарья Александровна; **e-mail:** fadееva@bsu.edu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В статье изложены результаты разработки методик для установления подлинности и количественного определения новой активной фармацевтической субстанции (АФС) – кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой. Для идентификации АФС использован метод ИК-спектроскопии, количественное определение проводили с использованием метода прямого ацидиметрического титрования в среде кислоты уксусной ледяной. Разработанные методики валидированы в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РФ и пригодны для дальнейшего использования в контроле качества при производстве кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой.

Ключевые слова: активная фармацевтическая субстанция (АФС), кислота 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновая, контроль качества, идентификация, количественное определение

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-19-31

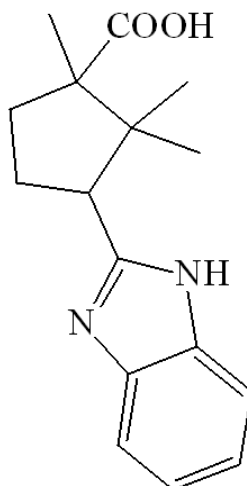
Для цитирования: Метелев А. В., Казакова В. С., Фадеева Д. А., Бузов А. А., Чуев В. П. Разработка методик для установления норм качества новой фармацевтической субстанции кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой. *Медицина* 2022; 10(1): 19-31.

Введение

Современные требования к производству и контролю качества лекарственных средств предписывают обеспечить полноценную и всестороннюю оценку новых фармацевтических субстанций (ФС) на стадии фармацевтической разработки.

Новая фармацевтическая субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (эмпирическая формула $C_{16}H_{20}N_2O_2$) была синтезирована в ООО «БЕЛФАРМАМЕД» (рис.1). Установлено, что данная субстанция в дозе 50 мг/кг/сут проявляет наиболее выраженный кардиопротективный эффект по сравнению с эналаприлатом, 5 мг/кг; верапамилом, 5 мг/кг; карведилолом, 30 мг/кг, что выражается в улучшении показателей сократимости на доксорубициновой модели кардиомиопатий [1].

Рис. 1. Структурная формула кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой.



Кислота 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновая представляет собой порошок белого или почти белого цвета. Он растворим в 96% спирте, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в воде. Температура плавления составляет от 252°C до 258°C (с разложением).

Для вновь созданной молекулы с доказанным фармакологическим эффектом необходимо разработать нормы качества, отвечающие требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации 14 издания. Согласно ОФС.1.1.0006.15, фармацевтические субстанции представляют собой лекарственные средства, состоящие из одного или нескольких действующих веществ, обладающих фармакологической активностью.

Важнейшим аспектом при определении вводимых показателей норм качества ФС, а также их пределов является назначение субстанции. Вновь разработанная субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой предназначена для

изготовления нестерильных лекарственных препаратов. Таким образом, исходя из её физико-химических свойств и назначения были определены следующие показатели норм качества [2]:

1. Описание
2. Растворимость
3. Подлинность
4. Температура плавления
5. Удельное вращение
6. pH
7. Родственные примеси
8. Потеря в массе при высушивании
9. Сульфатная зола
10. Тяжелые металлы
11. Остаточные органические растворители
12. Микробиологическая чистота
13. Количественное определение

Одними из наиболее важных показателей качества ФС, несоответствие которых нормам является критическим, являются подлинность и количественное определение. Ввиду того, что кислота 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой не является фармакопейной, требуется разработка нормативной документации, и, соответственно, адекватных методик определения качества нового лекарственного вещества.

Задачей настоящего исследования стала разработка и валидация методик определения подлинности и количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в фармацевтической субстанции.

Материалы и методы исследования

Объекты исследования: новая фармацевтическая субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (М.м 272,35 г/моль), стандартный образец (СО) кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (стандартный образец предприятия), аттестованный в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0007.18. Стандартные образцы.

Растворители и реактивы: калия бромид (х.ч., ГОСТ 4160-74), кислота хлорная 70%-ная (х.ч., ТУ 6-09-2878), кислота уксусная ледяная (х.ч., ГОСТ 61-75), калий фталевокислый кислый (х.ч., ТУ 6-09-09-304).

Определение подлинности проводили с использованием ИК-спектрометра с Фурье-преобразователем Shimadzu FTIR 8300 (Япония) в диске с калия бромидом в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0002.15. Спектрометрия в инфракрасной области. Количественное определение кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой проводили с использованием автоматического титратора Titroline 7000 («SI Analytics», Германия).

Методика определения подлинности кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

1-3 мг кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой, предназначенной для испытания, растирают с 150-200 мг тщательно измельченного и высушенного калия бромида. Смесь тщательно перетирают, добиваясь необходимой однородности, и прессуют диск при помощи гидравлического пресса в течение 2-5 мин.

Диск не пригоден для испытания, если в области прохождения луча на диске имеются трещины, или при визуальном осмотре он неоднороден по прозрачности, либо его пропускание при 2000 см⁻¹ (5 мкм) составляет менее 60% без компенсации при отсутствии специфической полосы поглощения. Образец испытуемого вещества и стандартный образец готовят по одной и той же методике и записывают спектры в рабочей области прибора в одних и тех же условиях. Полосы поглощения в спектре испытуемого образца должны соответствовать по положению полосам поглощения в спектре стандартного образца.

Методика количественного определения кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

0,15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 30 мл кислоты уксусной ледяной и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной с использованием автоматического титратора с потенциометрической детекцией точки эквивалентности. Титрование проводят в трех повторностях. Параллельно проводят контрольный опыт (без добавления анализируемой субстанции). В качестве результата испытаний принимают среднее значение, полученное по результатам трех параллельных опытов.

Содержание (%) кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в субстанции определяется по формуле:

$$C = \frac{(V - V_{\text{ко}}) \cdot T \cdot M \cdot F_1 \cdot 100}{m \cdot F_2 \cdot (100 - W)},$$

V – объем титранта, пошедший на титрование образца, мл;

V_{ко} – объем титранта, пошедший на титрование контрольного опыта, мл;

T – титр раствора кислоты хлорной (моль/л);

M – молекулярная масса кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой (272,35 г/моль);

m – масса навески субстанции, г;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %

F₁ – коэффициент титратора 1 (0,1);

F₂ – коэффициент титратора 2 (1,0).

Фармацевтическая субстанция содержит не менее 99,0% и не более 102,0% C₁₆H₂₀N₂O₂ в пересчете на безводное вещество.

Результаты и обсуждение

Для определения подлинности кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой был использован метод ИК-спектроскопии как приоритетный метод при идентификации фармацевтических субстанций и рекомендованный Государственной Фармакопеей, согласно которой методики проверки подлинности подвергаются валидации при необходимости подтвердить их специфичность. После проведения пробоподготовки были получены спектры поглощения субстанции и стандартного образца (рис. 2,3).

Рис. 2. ИК-спектр субстанции кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой

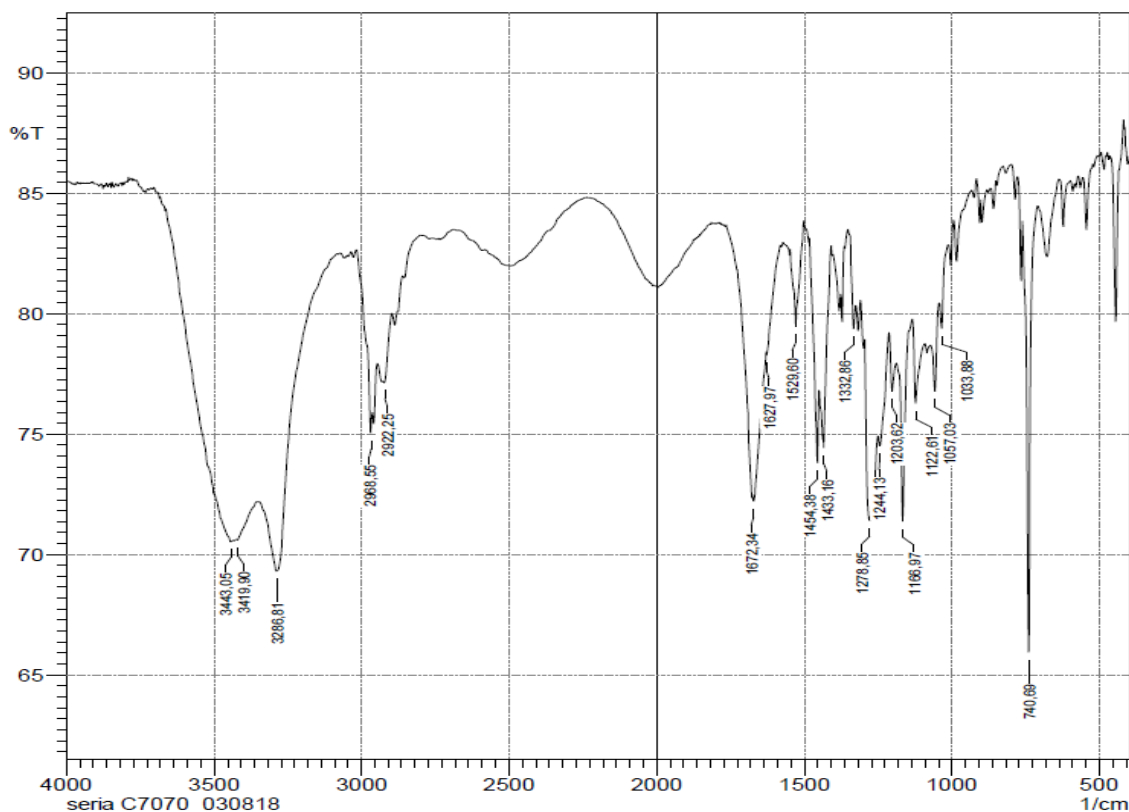
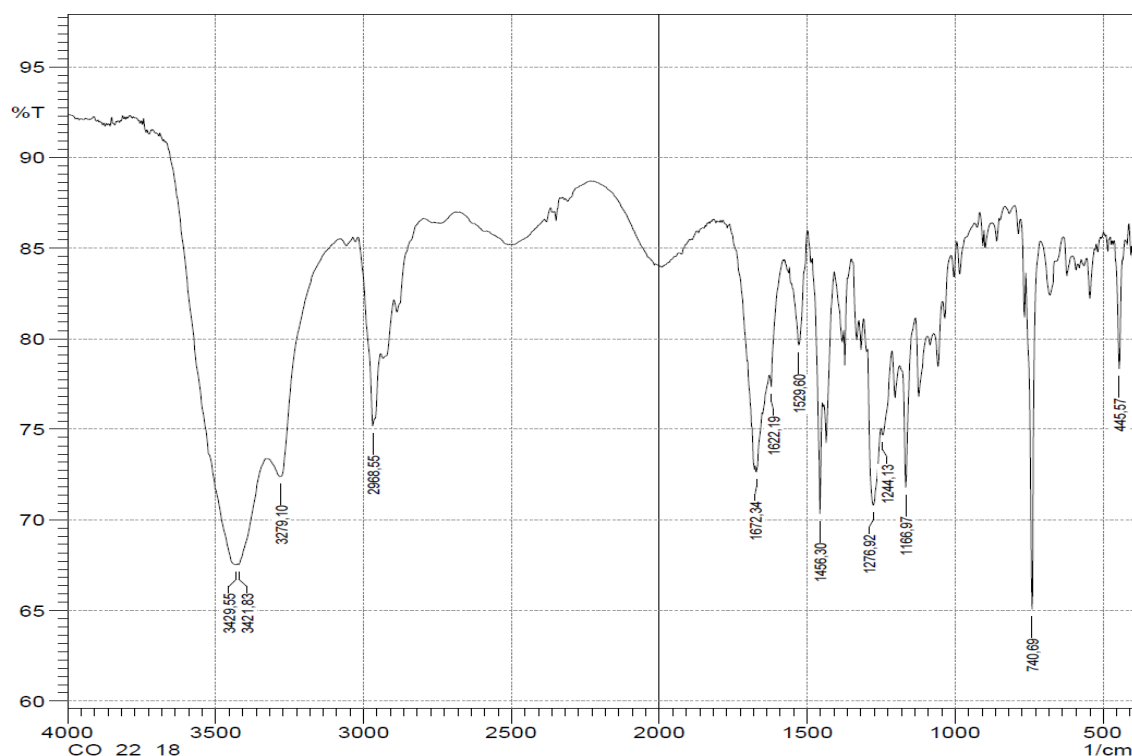


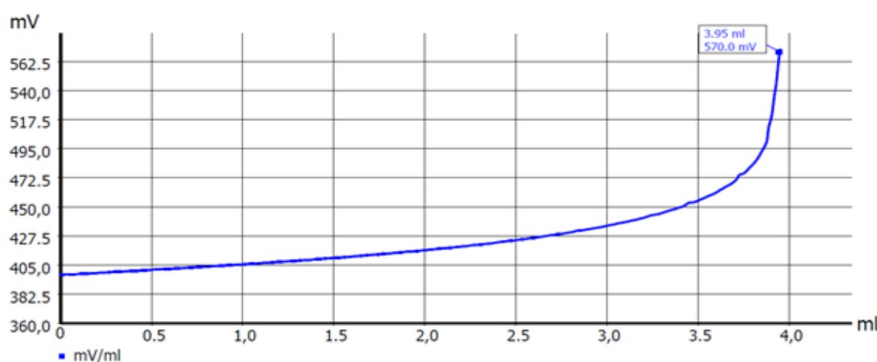
Рис. 3. ИК-спектр СО кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой



Критерием приемлемости методики по показателю «Специфичность» является соответствие по положению полос поглощения в спектре испытуемого образца полосам поглощения в спектре стандартного образца. Полученные результаты свидетельствуют о совпадении характеристических полос поглощения субстанции и стандартного образца, и, соответственно, о приемлемости данной методики.

Количественное определение фармацевтической субстанции проводили методом кислотно-основного титрования в неводных средах. Применение в контроле качества лекарственных средств автоматических титраторов позволяет снизить случайные ошибки, вызванные работой оператора, а также значительно повышает точность и снижает время анализа. Объект исследования имеет слабые основные центры, которые не позволяют проводить титрование в воде, поэтому в качестве растворителя была использована кислота уксусная ледяная, в качестве титранта использовали раствор кислоты хлорной.

Рис. 4. Типичная кривая при титровании кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой.



На рисунке 4 представлена типичная титрограмма, формируемая программным обеспечением титратора Titroline 7000.

С использованием разработанной методики было проведено количественное определение содержания кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в фармацевтической субстанции трех серий (табл. 1).

Таблица 1. Результаты количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой в фармацевтической субстанции

Номер серии	$C_i, \%$	$C \pm \Delta C, \%$	$\epsilon, \%$
011220	100,41	100,39 $\pm$ 0,18	0,18
	100,45		
	100,31		
021220	100,12	100,26 $\pm$ 0,34	0,34
	100,39		
	100,28		
031220	100,11	100,2 $\pm$ 0,2	0,23
	100,29		
	100,23		

Разработанная методика количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой была валидирована в соответствии с современными требованиями (ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик). При валидации проведена оценка аналитической методики по следующим характеристикам:

- 1) специфичности;
- 2) аналитической области;
- 3) линейности;
- 4) правильности;
- 5) прецизионности;

Специфичность – это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов.

При титровании холостого раствора (ледяной уксусной кислоты) объём раствора титранта, который был израсходован на титрование без добавления навески анализируемой субстанции составлял 0,01 мл – 0,02 мл, что составляет 0,2-0,4% от объёма титранта, необходимого для титрования 100% концентрации субстанции кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой при выполнении анализа согласно представленной методике, и сопоставимо с пределом допускаемой относительной погрешности вместимости бюретки ($\pm 0,15\%$), таким образом, разработанная методика специфична.

Аналитическая область методики – это интервал между верхним и нижним значением аналитических характеристик определяемого компонента в объекте анализа (его количества, концентрации, активности и т.п.). В этом интервале результаты, получаемые с использованием валидируемой методики, должны иметь приемлемый уровень правильности и внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности. К величине аналитической области методик предъявляются следующие требования: методики количественного определения должны быть применимы в интервале от 80 до 120% от номинального значения определяемой аналитической характеристики, должна наблюдаться линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики (значение коэффициента регрессии R^2 должно составлять не менее 0,9970). Кроме того, методика характеризуется правильностью – отклонением среднего результата определений, выполненных с ее использованием, от значения, принимаемого за истинное.

Для оценки правильности методик количественного определения возможно использовать анализ с использованием валидируемой методики стандартных образцов или модельных смесей с известным содержанием (концентрацией) определяемого вещества с использованием метода добавок.

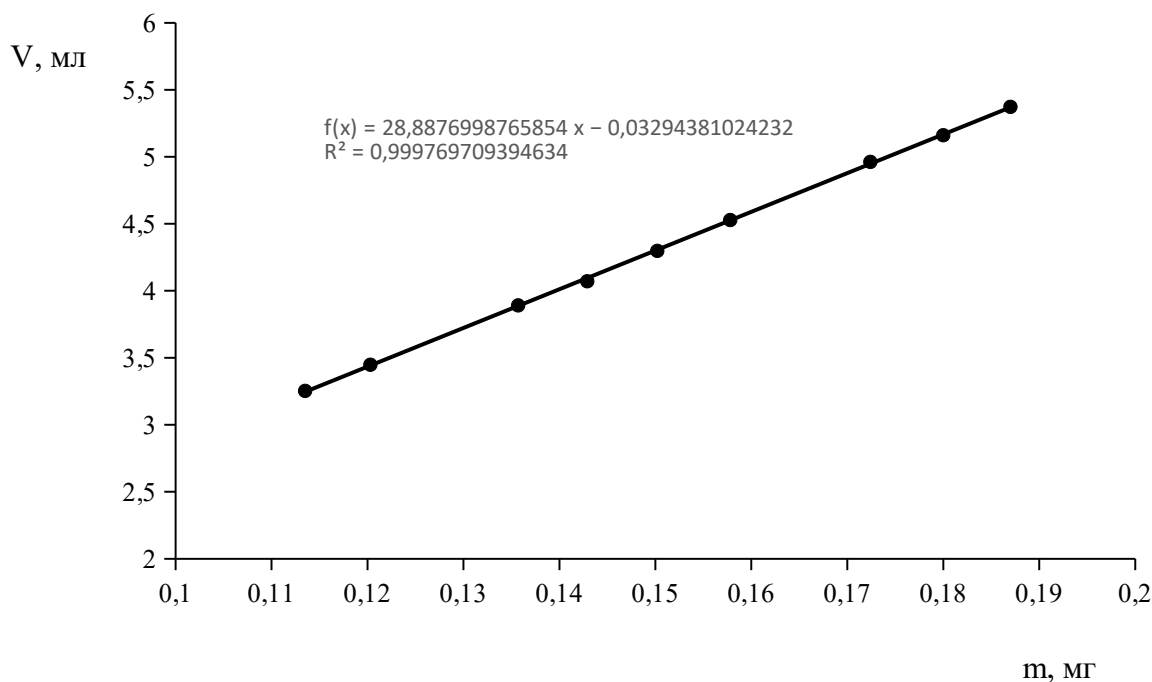
Ввиду того, что субстанция кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой является нефармакопейной, для исследования линейности был выбран расширенный диапазон 75% – 125% от номинального содержания субстанции в пробе, согласно методике (табл. 2).

Таблица 2. Результаты определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой методом добавок

Содержание ФС от номинала, %	Навеска, мг	Объем титранта, пошедшего на титрование, мл
75	0,1135	3,253
80	0,1203	3,448
90	0,1357	3,891
95	0,1429	4,071
100	0,1502	4,298
105	0,1578	4,528
115	0,1724	4,962
120	0,1800	5,161
125	0,1870	5,373

На рисунке 5 представлена линейная зависимость объема титранта, пошедшего на титрование, от навески исследуемого соединения, значение коэффициента регрессии R составило 0,9998. Таким образом, линейность методики количественного определения ФС подтверждена.

Рис. 5. Линейная зависимость расхода титранта от навески субстанции



Правильность методики подтверждали методом добавок, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты выполнения теста «Правильность» (метод добавок)

Масса навески (m1), мг	V, мл	Найдено, г	Масса добавки (m2), мг	Найдено, мг	Задано (m1+m2), мг	Получено (m1+m2), мг	Найдено от истинного значения, R %
61,1	1,753	61,5	59,7	58,6	120,8	120,1	99,4
61,2	1,758	61,7	61,8	61,9	123	123,6	100,5
60,3	1,732	60,8	61,2	61,2	121,5	122	100,4
60,7	1,752	61,5	90,6	90,3	151,3	151,8	100,3
60,7	1,738	61,0	90,8	90,5	151,5	151,48	100,0
60,6	1,728	60,6	90,8	90	151,4	150,63	99,5
60,9	1,75	61,4	120,6	120	181,5	181,4	99,9
60,7	1,744	61,2	120,4	120,5	181,1	181,69	100,3
60,9	1,749	61,4	120,6	120,8	181,5	182,17	100,4

Критериями приемлемости методики по показателю «Правильность» являются следующие:

- 1) нахождение показателя «Найдено» (R , recovery) должно находиться в диапазоне от 99,0% до 102,0%,
- 2) значение доверительного интервала по каждой из добавок не должно превышать установленные пределы содержания активного вещества в субстанции (99,0 – 102,0%).

При валидации данной методики установлено, что доверительный интервал для добавки до 80% составил $100,10 \pm 0,29\%$, для добавки до 100% – $99,93 \pm 0,19\%$, для добавки до 120% – $100,20 \pm 0,12\%$. Доверительный интервал по 9 точкам, принадлежащим одной выборке данных, составил $100,08 \pm 0,07\%$. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о соответствии разработанной методики критерию правильности.

Прецизионность методики характеризуется рассеянием результатов, получаемых с ее использованием, относительно величины среднего результата. Мерой такого рассеяния является величина стандартного отклонения результата отдельного определения, полученная для выборки достаточно большого объема. Правильность изучали на повторяемости (сходимости) и промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности.

Повторяемость аналитической методики оценивали по независимым результатам, полученным в одинаковых регламентированных условиях в одной лаборатории (один и тот же исполнитель, одно и то же оборудование, один и тот же набор реактивов) в пределах короткого промежутка времени.

Для подтверждения правильности был использован СО кислоты 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты выполнения теста «Правильность»

Номер опыта	m навески, мг	Объем титранта, мл	Содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$, %
1	150,2	4,300	100,25
2	150,6	4,317	100,38
3	150,4	4,323	100,66
4	150,2	4,312	100,53
5	150,3	4,314	100,51
6	150,2	4,307	100,42
Статистические характеристики			Результаты
Наименьшее значение, %			100,25
Наибольшее значение, %			100,66
Среднее значение, %			100,46
Стандартное отклонение, S			0,141
Дисперсия, S^2			0,019
Относительное стандартное отклонение (RSD), %			0,140
Допустимое содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$ в субстанции			99,0 – 102,0
Доверительный интервал по отношению к среднему значению			$100,46 \pm 0,038$ %

Полученные результаты соответствуют критериям приемлемости – относительное стандартное отклонение составило 0,14% (норма – не более 2%), а также значение доверительного интервала не превысило установленные пределы содержания активного вещества в субстанции (99,0 – 102,0%)

Таким образом, подтверждена правильность разработанной методики.

Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность валидируемой методики оценивалась в условиях работы одной лаборатории в разные дни и разными исполнителями (табл. 5).

Таблица 5. Результаты установления внутрилабораторной прецизионности методики количественного определения $C_{16}H_{20}N_2O_2$

Номер опыта	Сотрудник А, день 1			Сотрудник Б, день 2		
	Навеска субстанции, мг	Расход титранта, мл	Содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$, %	Навеска субстанции, мг	Расход титранта, мл	Содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$, %
1	150,1	4,308	100,51	151,1	4,340	100,81
2	150,4	4,309	100,33	151,8	4,360	100,74
3	150,7	4,328	100,57	151,7	4,350	100,44
4	150,3	4,305	100,30	154,2	4,416	100,31
5	150,5	4,295	99,94	150,7	4,313	100,24
6	150,8	4,313	100,16	158,9	4,543	100,16
Статистические характеристики				Результаты Сотрудник А	Результаты Сотрудник Б	
Наименьшее значение, %				99,94	100,16	
Наибольшее значение, %				100,57	100,81	
Среднее значение, %				100,30	100,45	
Стандартное отклонение, S				0,231	0,268	
Дисперсия, S^2				0,053	0,071	
Относительное стандартное отклонение (RSD), %				0,23	0,26	
Допустимое содержание $C_{16}H_{20}N_2O_2$ в субстанции				99,0 – 102,0 %	99,0 – 102,0 %	
Доверительный интервал по отношению к среднему значению				100,30±0,063	100,45±0,073	

Критерии приемлемости показателя «Внутрилабораторная прецизионность» были также подтверждены: так, коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение) составило менее 2% (0,23% и 0,26%), значение доверительного интервала в обоих случаях также не превысило установленные пределы содержания активного вещества в субстанции (99,0 – 102,0%).

Выводы

При разработке норм качества были разработаны и валидированы методики определения подлинности и количественного определения нового соединения, обладающего доказанной фармакологической активностью – кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой. Определение подлинности проводили методом ИК-спектроскопии, методика валидирована по критерию «специфичность»

Также разработана методика количественного определения кислоты 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой методом неводного титрования с потенциометрической детекцией точки эквивалентности. Предложенная методика валидирована и пригодна к выполнению измерений в исследуемом диапазоне.

Литература

1. Покровский М. В., Чув В.П., Бузов А.А., Коваленко С.Н., Кравченко А.В. 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1, 2, 2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, обладающая кардиопротекторной активностью: Патент 2645356 Российской Федерации: МПК А 61 К 31/4184, А 61 Р 9/10, С 07 D 235/16/; заявитель и патентообладатель ООО «БЕЛФАРМАМЕД». № 2017129189; заявл. 15.08.2017, опубл. 21.02.2018, Бюл. № 6. 8 с.
2. Миронов А.Н. и др. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.

Elaboration of Techniques for Quality Control of a New Active Pharmaceutical Substance of 3-(1h-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethyl cyclopentancarbonic acid

Metlev A. V.¹

Analytical Chemist, Quality Control Laboratory

Kazakova V. S.^{1,2}

PhD (Pharmacy) Head, Quality Control Department; Associate Professor, Chair for Pharmaceutical Technology

Fadeeva D. A.²

PhD (Pharmacy), Associate Professor, Chair for Pharmaceutical Technology

Buzov A. A.¹

PhD (Technical Sciences), Deputy Director

Chuev V. P.³

Doctor of Technical Sciences, CEO

1 – LLC «BELPHARMAMED», Belgorod, Russian Federation

2 – Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

3 – JSC «VladMiVa» Experimental Plant, Belgorod, Russian Federation

Corresponding Author: Fadeeva Dariya; **e-mail:** fadeeva@bsu.edu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article presents the results of the elaboration of techniques for identification and assay of a new active pharmaceutical substance (API) – 3- (1H-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethylcyclopentane-carboxylic acid. To identify the API, the method of IR spectroscopy was used, the assay was carried out using the method of direct acidimetric titration in a medium of glacial acetic acid. Methods were validated in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and are suitable for further use in quality control in the production of 3- (1H-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethylcyclopentane-carboxylic acid.

Keywords: active pharmaceutical substance (API), 3-(1h-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethyl cyclopentancarboxylic acid, quality control, identification, assay

References

1. Pokrovskij M. V., Chuev V.P., Buzov A.A., Kovalenko S.N., Kravchenko A.V. 3-(1N-benzimidazol-2-il)-1, 2, 2-trimetilciklopentankarbonovaya kislota, obladayushchaya kardioprotektojnoy aktivnost'yu: Patent 2645356 Rossijskoj Federacii: MPK A 61 K 31/4184, A 61 R 9/10, S 07 D 235/16/; zayavitel' i patentoobladatel' OOO «BELFARMAMED». № 2017129189; zayavl. 15.08.2017, opubl. 21.02.2018, Byul. № 6. 8 s. [3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1, 2, 2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid with cardioprotective activity: Patent 2645356 of the Russian Federation: IPC A 61 K 31/4184, A 61 R 9/10, C 07 D 235/16/; applicant and patent holder LLC "BELFARMAMED". No. 2017129189; dec. 08/15/2017, publ. 02/21/2018, Bull. No. 6. 8 p.] (In Russ.)
2. Mironov A.N., et al. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. [Guidelines for the examination of medicines.] Vol. 2. Moscow: Grif i K; 2013.