

УДК 615.074

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.24

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА МЕТОДОМ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

© Бркич Г.Э., Пятигорская Н.В.

*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2**Резюме*

Цель. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана методом ЯМР-спектроскопии без использования стандартного образца для ее дальнейшего использования в фармакопейном анализе.

Методика. Объект исследования – фармацевтическая субстанция с химическим названием IUPAC 6-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1]тетрадекан-4,8,12-триона, на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. Регистрацию ЯМР ¹H спектров стандартного и испытуемого растворов проводили на спектрометре Bruker DPX-400, Германия, с рабочей частотой 400 МГц при температуре 28°C. Химические сдвиги протонов измеряли в миллионных долях δ_n (м.д.) по отношению к остаточному количеству растворителя ¹H растворителя – дейтерохлороформа. Концентрация в дейтеро-растворителе составляла 5 мг/мл.

Результаты. На основе комплексного анализа спектральных данных ЯМР была разработана методика определения подлинности фармацевтической субстанции в капсулированной лекарственной форме, с применением метода спектроскопии ЯМР ¹H с документальным подтверждением пригодности данной методики.

Заключение. Разработанная методика может быть использована для определения подлинности фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана как отдельно, так и в составе лекарственной формы.

Ключевые слова: производное 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, ЯМР-спектроскопия

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR CONFIRMING THE AUTHENTICITY OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE BASED ON THE DERIVATIVE OF 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE BY NMR SPECTROSCOPY

Brkich G.E., Pyatigorskaya N.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaja St., 119991, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. Development of a method for confirming the authenticity of the pharmaceutical substance based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane by NMR spectroscopy independently of a standard sample for its further use in pharmaceutical analysis.

Materials and methods. The object of the study is a pharmaceutical substance with the chemical name IUPAC 6-[4-methoxy-3-(1H-pyrazole-1-ylmethyl) benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo [7.3.1.1]tetradecane-4,8,12-trione, based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. The ¹H NMR spectrum of the standard and sample solutions were recorded on a Bruker DPX-400 spectrometer, Germany, with an operating frequency of 400 MHz at a temperature of 28°C. The chemical shifts of the protons were measured in millionths of δ_n (m.d.) with respect to the residual amount of the solvent ¹H of the solvent – deuteriochloroform. The concentration in the deuterol-solvent was 5 mg/ml.

Results. Based on a comprehensive analysis of NMR spectral data, a method was developed for determining the authenticity of the pharmaceutical substance in encapsulated dosage form, using the method of ¹H NMR spectroscopy with documentary confirmation of the suitability of this technique.

Conclusion. This technique can be used to determine the authenticity of the pharmaceutical substance based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane both separately and as part of the dosage form.

Keywords: derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, NMR spectroscopy

Введение

Знания, полученные в результате исследований потенциального влияния свойств фармацевтической субстанции на действие готового продукта, могут использоваться в соответствующих случаях для обоснования показателей спецификации фармацевтической субстанции.

Для будущей фармацевтической разработки лекарственного препарата должны быть идентифицированы и изучены физико-химические и биологические свойства фармацевтической субстанции, способные повлиять на действие готового продукта и его технологичность [1, 8]. Фармацевтическим компаниям известны требования регуляторных органов в отношении описания методики проведения испытания, ее валидации и проведении контроля продукта, соответствующих данных, представляемых в регистрационном досье. Тем не менее, подход, связанный со следованием инструкциям, обеспечением соответствия, имеет серьезный недостаток. Чрезвычайно высокие риски и уровень затрат на исследовательские программы в сочетании с отсутствием глобальной правовой гармонизации, значительно затрудняет развитие новых технологий и использование современных методологий для развития фармацевтической отрасли.

Контроль изменений, вносимых после регистрации, со стороны регуляторных органов представляет собой барьер для технологических инноваций в течение жизненного цикла продукта, и вносит элементы консерватизма в первоначальную разработку продукта. При проведении любых аналитических испытаний, используемых при ФР и при контроле качества продукции, крайне важно обеспечение надежности и валидности этого испытания.

Процесс разработки аналитической методики начинается с выбора метода анализа. После подбора соответствующего метода проводят ряд экспериментов с целью определения приемлемой комбинации исходных условий, которые можно исследовать в дальнейшем в соответствии с концепцией Quality-by-Design (QbD, «качество, запланированное при разработке»), заявленной в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [7].

Далее, выделяют отдельные стадии испытания и проводят эксперимент, в ходе которого выявляют все факторы каждой стадии испытания. Завершающий этап процесса включает оценку рисков, в ходе которой каждый фактор относят к определенной категории и измеряют с точки зрения потенциального риска. Результатом этой оценки является перечень определенных факторов и план эксперимента, предназначенного для оценки надежности и устойчивости методики с учетом оставшихся факторов, отнесенных к «шуму», и незафиксированных рабочих условий методики.

Концепция QbD предусматривает проведение тщательной оценки предполагаемой цели измерения, последующую разработку аналитической методики и ее повседневное использование. Все эти действия основаны на глубоком понимании научных принципов, лежащих в основе выбранной аналитической методологии. Улучшение надежности аналитической методики осуществляют путем изучения, уменьшения количества и контроля всех источников вариабельности. Использование QbD способствует внедрению новых методов анализа, особенно там, где они обеспечивают углубленное понимание природы аналита, и таким образом, способствуют постоянному улучшению. Кроме того, QbD задействует систему управления знаниями для улучшения использования методики и анализа полученных результатов.

Например, задачами экспериментов в отношении хроматографических методик являются дальнейшее изучение области разработки рабочих условий методики в отношении разрешения между пиками двух критических примесей путем оценки таких параметров хроматографирования, как температура, % содержание добавок в подвижной фазе, концентрация буфера, параметры градиента и скорость потока. В качестве откликов используются параметры пригодности хроматографической системы, такие как относительные времена удерживания, фактор разрешения и т.д., а в качестве факторов влияния используются условия проведения хроматографирования, такие как скорость потока, pH растворов и т.д.

При повторении методики устанавливаются факторы влияния на пригодность методики, такие как: стабильность растворов; время экстрагирования; pH, состав и скорость подвижной фазы; разные колонки, температура. Это минимальные параметры, которые должны быть установлены

при определении робастности методики, именно поэтому робастность и устанавливается в ходе разработки методики, а не в ходе ее валидации.

Более того, чтобы установить пределы безопасного изменения факторов, необходимо использовать DOE (математическое планирование эксперимента).

При разработке методики с использованием DOE, получаем следующее: 1) Факторное пространство, при котором методика будет пригодна, т.е. доказательства робастности методики и пределы изменения условий проведения. 2) При статистической обработке необходимо доказать, что дисперсии во всех точках факторного пространства однородны и это является доказательством того, что методика воспроизводима. 3) При создании математической модели, которая для методик должна иметь вид линейной регрессии, получаем доказательства того, что методика линейна.

Таким образом, при разработке методики по QbD количество параметров валидации снижается, так как основная их часть подтверждается при разработке. В результате получается надежная и устойчивая аналитическая методика, которая описывается в терминах «области разработки рабочих условий методики», в рамках которой все факторы, потенциально влияющие на рабочие характеристики методики, оценены или изучены экспериментальным путем.

Формулирование требуемого аналитического профиля – начальный этап разработки в соответствии с QbD для аналитических методик, который представляет собой описание ключевых требований к испытанию, которым должна обеспечивать аналитическая методика. При его разработке учитываются сущность и задачи испытания, например, изучение процесса, внутрипроизводственный контроль или выходной контроль качества фармацевтической субстанции, лекарственного препарата для выпуска в обращение. Включает в себя перечисление измеряемых аналитов, концентрацию, при которой они измеряются, требуемую чувствительность, специфичность и/или допустимую неопределенность (прецизионность и правильность) при выполнении испытания.

Требуемый аналитический профиль не зависит от аналитической методики или используемой процедуры испытания в том смысле, что любая аналитическая методика или процедура может быть применена, если доказано, что она отвечает критериям данного аналитического профиля.

Требования к фармацевтическим субстанциям установлены в ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» ГФ РФ IV издания. При разработке методики фармакопейного анализа инновационной фармацевтической субстанции методом ЯМР-спектроскопии не требуется использование стандартных образцов, именно поэтому его применение является востребованным и актуальным [2, 3, 4, 5].

Методика

Объектом исследования являлись образцы инновационной фармацевтической субстанции ТСТ-9, с химическим названием IUPAC 6-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона, на основе производного 3,7-дизабицикло [3.3.1] нонана, относящаяся к классу модуляторов АМРА-рецепторов. Для проведения исследований были взяты 6 серий субстанции. Стандартный образец ТСТ-9 чистотой не менее 99% был впервые синтезирован и предоставлен для дальнейшего изучения кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ им. М.В. Ломоносова [5]. Структурная формула молекулы представлена на рис. 1.

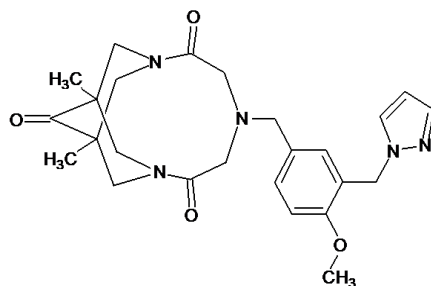


Рис. 1. Структурная формула ТСТ-9

Основное и вспомогательное оборудование: Спектрометр Bruker DPX-400 с рабочей частотой 400 МГц, Bruker, Германия, Автосамплер «Shimadzu», Япония, Vortex (Вортекс) MSV-5424 Biosan, Латвия; Ультразвуковая ванна Elmasonic E180 Elma, Германия; Центрифуга

лабораторная, Eppendorf, Германия; Средства измерения: аналитические весы «ОНАУС» EP214С, (Max 220 г, d=0,01 мг (80 г), 0,1 мг (220 г)), сэмплер Eppendorf Research® plus, Германия

Для регистрации ЯМР ^1H спектров стандартного и испытуемого растворов проводили пробоподготовку. Для пробоподготовки стандартного раствора взвешивали 5 мг стандартного образца ТСТ-9 на аналитических весах («ОНАУС» EP214С) на бумажной лодочке из обеззоленного фильтра. Затем высыпали в эппендорф (Dectalab, Испания), прибавляли 1 мл дейтерохлороформа (CIL (Cambridge Isotope Laboratories, Ins), USA) сэмплером (Eppendorf Research® plus, Германия) и встряхивали в течение 20 мин на Vortex (MSV-3500, Biosan, Латвия). Для пробоподготовки испытуемого раствора брали навеску содержимого капсулы около 70 мг, помещали в эппендорф и прибавляли точный объем (1 мл) дейтерохлороформа (CIL (Cambridge Isotope Laboratories, Ins), USA). Высота раствора в ампуле не должна превышать 5 см для наиболее оптимальной регистрации спектра ЯМР ^1H . Полноту экстракции проверяли и, если это было необходимо, повторяли экстракцию.

Регистрацию ЯМР ^1H спектров стандартного и испытуемого растворов проводили с рабочей частотой 400 МГц при температуре 28°C. Химические сдвиги протонов измеряли в миллионных долях δ_n (м.д.) по отношению к остаточному количеству растворителя ^1H растворителя – дейтерохлороформа. Концентрация ТСТ-9 в дейтеро-растворителе составляла 5мг/мл.

Перед началом измерения проверяли надлежащее функционирование ЯМР-спектрометра. Для проверки проводили соответствующие испытания: определение разрешения, воспроизводимость и отношение сигнал/шум для стандартных смесей. Типичные условия регистрации спектров ЯМР ^1H на приборе Bruker DPX-400 приведены в табл. 1.

Табл. 1. Типичные условия регистрации спектров

Параметры	Величина
Длительность импульса 90°	Соответствует техническим параметрам
Температура регистрации спектра	300К
Частота возбуждения	Середина спектра
Предварительная задержка	5 μs
Время считывания ССИ (спад свободной индукции)	2,2 с
Время релаксации	≥ 5 самого длинного T_1
Ширина развертки	20 м.д.
Количество точек на спектр	32К
Количество накоплений	Необходимое для достижения заданного отношения сигнал/шум
Оптимальное отношение сигнал/шум	≥ 150
Ширина линии	0,6 Гц
Количество частотных точек	64К
Ширина фильтра	≥ 20 м.д.

При оформлении результатов измерений учитывали требования ОФС.1.1.0002.15 «Единицы международной системы (СИ), используемые в фармакопее» и ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [1, 6, 9].

Обработку полученных спектров осуществляли по стандартным программам ACDLABS 10.0 (Россия). Во время обработки спектров особое внимание уделялось коррекции фазы, коррекция базовой линии и интегрированию.

Результаты исследования и их обсуждение

Условия регистрации спектров ЯМР ^1H на приборе Bruker DPX-400 следующие: температура регистрации спектра – 28°C, частота возбуждения – середина спектра, предварительная задержка – 5 μs , Время считывания ССИ (спад свободной индукции) – 2,2 сек, ширина развертки – 20 м.д, количество точек на спектр – 32К, Оптимальное отношение сигнал/шум – ≥ 150 , ширина линии – 0.6 Гц, количество частотных точек – 64К и ширина фильтра – ≥ 20 м.д.

Для получения спектров ЯМР ^1H использовались дейтерированные растворители с высоким

содержанием дейтерия, но обеспечивающие наличие остаточных сигналов протонов. Они выполняли три функции: стабилизацию резонансных условий, вторичных стандартов для калибровки шкалы химических сдвигов, калибровочных сигналов при измерении интенсивности выбранных индикаторных сигналов компонентов аналитов для определения их содержания. В начале исследования для приготовления стандартного и испытуемого растворов использовали следующие дейтеро-растворители: дейтерохлороформ (CDCl_3), дейтерометанол (CD_3OD), дейтероацетон ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), диметилсульфоксид ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}$) (DMSO-d_6). В результате, в дальнейших исследованиях использовали только CDCl_3 . Выбор был обусловлен хорошей растворимостью испытуемого вещества и отсутствием перекрывающихся сигналов.

Для испытуемого вещества – ТСТ-9 – был зарегистрирован спектр ^1H -ЯМР в CDCl_3 для определения химических сдвигов и мультиплетности сигналов их протонов (рис. 2). Норма – полученные спектры ^1H -ЯМР испытуемого соединения (рис.2) по положению, интегральной интенсивности и мультиплетности должны соответствовать ЯМР ^1H спектру стандартного образца (рис. 3).

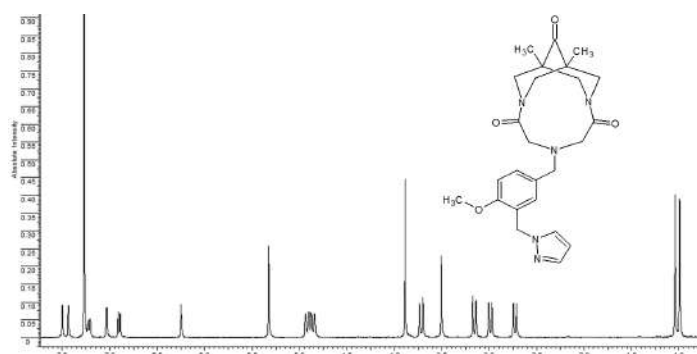


Рис. 2. Спектр ^1H -ЯМР ТСТ-9 (испытуемое вещество) в CDCl_3 в концентрации 5мг/мл. Описание спектра: 1.00 с. (3Н), 1.13 с. (3Н); 2.73 д. (2Н, J 13.3); 3.04 д. (2Н, J 13.3); 3.23 д. (2Н, J14.1); 3.53 с. (2Н); 3.75 д. (2Н, J 14.1); 3.94 с. (3Н); 4.92 м. (4Н); 5.33 с. (2Н); 6.26 с. (1Н); 6.9 д. (1Н J 8.4); 7.0 с. (1Н); 7.3 д. (1Н J 8.4); 7.45 с. (1Н); 7.49 с. (1Н)

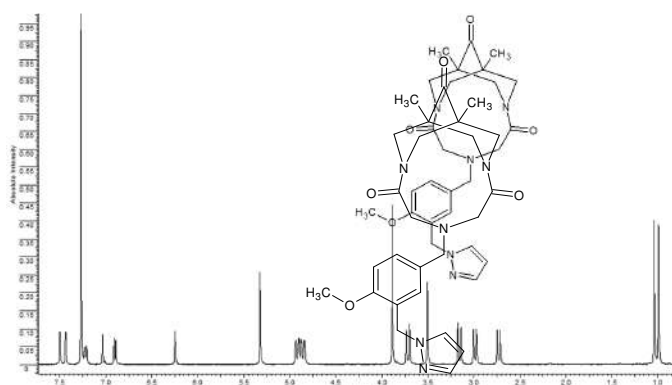


Рис. 3. Спектр ^1H -ЯМР ТСТ-9 (стандартный образец) в CDCl_3 в концентрации 5мг/мл. Описание спектра: 1.00 с. (3Н), 1.13 с. (3Н); 2.73 д. (2Н, J 13.3); 3.04 д. (2Н, J 13.3); 3.23 д. (2Н, J14.1); 3.53 с. (2Н); 3.75 д. (2Н, J 14.1); 3.94 с. (3Н); 4.92 м. (4Н); 5.33 с. (2Н); 6.26 с. (1Н); 6.9 д. (1Н J 8.4); 7.0 с. (1Н); 7.3 д. (1Н J 8.4); 7.45 с. (1Н); 7.49 с. (1Н)

В спектре отчетливо видны характеристичные сигналы протонов области проявления ароматических протонов [6.26 с. (1Н); 6.9 д. (1Н J 8.4); 7.0 с. (1Н); 7.3 д. (1Н J 8.4); 7.45 с. (1Н); 7.49 с. (1Н)], сигналы протонов метильных групп [1.00 с. (3Н), 1.13 с. (3Н)], сигналы протонов метокси-группы [3.94 с. (3Н)], сигналы протонов метиленовых групп [3.53 с. (2Н), 4.92 м. (4Н), 5.33 с. (2Н)] и характерные сигналы биспидинового каркаса [2.73 д. (2Н, J 13.3); 3.04 д. (2Н, J 13.3); 3.23 д. (2Н, J14.1); 3.75 д. (2Н, J 14.1)]. Все мультиплетности сигналов в спектре ^1H -ЯМР полностью соответствуют ожидаемым. Данная методика может быть использована для идентификации фармацевтической субстанции ТСТ-9 действующего вещества.

Обработку полученных спектров осуществляли по стандартным программам ACDLABS 10.0 (Россия). Коррекция фазы и базовой линии проводилась автоматически, интегрирование – вручную.

Заключение

На основе комплексного анализа спектральных данных ЯМР была разработана методика определения подлинности фармацевтической субстанции ТСТ-9 в капсулированной лекарственной форме, с применением метода спектроскопии ЯМР ¹H с документальным подтверждением пригодности данной методики. Разработанная методика может быть использована для определения подлинности фармацевтической субстанции ТСТ-9 как отдельно, так и в составе лекарственной формы.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд. – В 4-х тт.: утверждена приказом Министерства здравоохранения 31 октября 2018 г. № 749. – Москва, 2018. – Текст: непосредственный. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. – XIV izd. – V 4-h tt.: utverzhdena prikazom Ministerstva zdruvoohraneniya 31 oktyabrya 2018 g. № 749. – Moskva, 2018. – Tekst: neposredstvennyj (in Russian)]
2. Ковалева С.В., Исаева И.В., Лутцева А.И. и др. Проблемы стандартизации гормональных препаратов пептидно-белковой природы. Российский химический журнал. – 2005. – Т.49(1). – С.135-145. [Kovaleva S.V., Isaeva I.V., Lutceva A.I. i dr. Problemy standartizacii gormonal'nyh preparatov peptidno-belkovoju prirodu. Rossijskij himicheskij zhurnal. – 2005. – Т. 49(1). – P. 135-45. (in Russian)]
3. Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Крылов В.И. и др. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции «бусерелина ацетат» методом ЯМР-спектроскопии без использования фармакопейного стандартного образца. Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62(9-10). – С. 40-46. [Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Krylov V.I., YAshkir V.A., Merkulov V.A. Razrabotka metodiki podtverzheniya podlinnosti farmaceuticheskoj substancii «buserelina acetat» metodom YAMR-spektroskopii bez ispol'zovaniya farmakopejnogo standartnogo obrazca. Antibiotiki i himioterapiya. – 2017. – Т.62(9-10). – P. 40-46. (in Russian)]
4. Моисеев С.В., Кузьмина Н.Е., Лутцева А.И. Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения – 2019. – Т.9(1). – С. 54-63. [Moiseev SV, Kuz'mina N.E., Lutceva AI. Razrabotka metodik podtverzheniya podlinnosti farmaceuticheskikh substancij triptorelina acetat i gozereлина acetat metodom YAMR-spektroskopii. Vestniki Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. 2019. – Т.9(1). – P. 54-63. (in Russian)]
5. Патент РФ № 2480470 С2. Трициклические производные N, N-замещенных 3,7-диазабицикло [3.3.1]нонанов, потенциально обладающие фармакологической активностью и лекарственные средства на их основе. Авторы: Запольский М.Э., Лавров М.И., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. 2013 г. [Patent RF № 2480470 С2. Triciklicheskie proizvodnye N, N-zameshchennyh 3,7-diazabiciklo [3.3.1]nonanov, potencial'no obladayushchie farmakologicheskoi aktivnost'yu i lekarstvennye sredstva na ih osnove. Avtory: Zapol'skij M.E., Lavrov M.I., Palyulin V.A., Zefirova N.S. 2013 g. (in Russian)]
6. Проект общей фармакопейной статьи «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» / Шейченко В.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. // Фармация. – 2006. – №5. – С.3-5. [Proekt obshchej farmakopejnoj stat'i «Spektroskopiya yadernogo magnitnogo rezonansa» / SHEjchenko V.I., Rudakova I.P., Samylina I.A. // Farmaciya. – 2006. – № 5. – P. 3-5. (in Russian)]
7. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография / Ж. И. Аладышева, В. В. Береговых, Г.Э. Бркич [и др.]; под ред. А. Л. Хохлова и Н. В. Пятигорской. – М., 2019. [Promyshlennaya farmaciya. Put' sozdaniya produkta: monografiya / ZH. I. Aladysheva, V. V. Beregovyh, G.E. Brkich [i dr.]; pod red. A. L. Hohlova i N. V. Pyatigorskoj. – M., 2019. (in Russian)]
8. Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. «Валидация методик контроля качества» – М.: ООО «Фармконтракт», 2014. – Раздел 3.3. – С.80-116. [Pyatigorskaya N.V., Aladysheva ZH.I. Rukovodstvo po instrumental'nyh metodam issledovanij pri razrabotke i ekspertize kachestva lekarstvennyh preparatov. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmaceuticheskoj otrasli. «Validaciya metodik kontrolya kachestva» – M.: ООО «Farmkontrakt», 2014. – Razdel 3.3. – P. 80-116. (in Russian)]

9. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 "Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств". [Reshenie Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 17 iyulya 2018 g. № 113 "Ob utverzhdenii Rukovodstva po validacii analiticheskikh metodik provedeniya ispytaniy lekarstvennyh sredstv". (in Russian)]

Информация об авторах

Бркич Галина Эдуардовна – кандидат фармацевтических наук, руководитель Центра фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: brkich@yandex.ru

Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора Института трансляционной медицины и биотехнологии, заведующая кафедрой промышленной фармации ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им/ И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: osipovanna@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.