

УДК 615.07:543.544

А. В. Єгорова¹, Ю. В. Скрипинець¹, І. І. Чеботарська¹, Д. І. Александрова¹,
Н. М. Сухоставська², Г. В. Кіріяк², С. М. Кашуцький²

¹Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080, Україна

²ТДВ «ІНТЕРХІМ», Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080, Україна

ВАЛІДАЦІЯ ВЕРХ-МЕТОДИКИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТАБІЛЬНОСТІ ПРИ ВИВЧЕННІ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТИКАГРЕЛОРУ ЧЕРЕЗ НАЗОГАСТРАЛЬНИЙ ЗОНД (*in vitro*)

Ентеральне введення ліків через зонд є кращим методом для пацієнтів, які не можуть безпечно ковтати. Слід враховувати фактори, які можуть призвести до закупорювання зондів, зниження ефективності препаратів. Тому необхідно продемонструвати, що генеричний лікарський засіб є терапевтично еквівалентним до референтного при введенні через назогастральний зонд.

Для моніторингу стабільності лікарських засобів після суспендування розтертих таблеток у запропонованому середовищі та доставки через назогастральний зонд проводять визначення супровідних домішок.

Валідовано методику визначення супровідних домішок методом ВЕРХ з УФ-детектуванням, придатну для моніторингу стабільності лікарського засобу Тикагрелор ІС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг, при проходженні через назогастральний (НГ) зонд. Методику валідовано за показниками: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, межа виявлення, межа кількісного визначення, робастність та стабільність розчинів. Нормування вмісту ідентифікованих та неідентифікованих домішок встановлено згідно з вимогами керівництва ICH Q3B.

Ключові слова: вискоєфективна рідинна хроматографія, назогастральний зонд, супровідні домішки, стабільність, тикагрелор.

Ентеральне введення ліків через зонд є кращим методом для пацієнтів, які не можуть харчуватися перорально (не можуть безпечно ковтати). Однак при застосуванні ентерального введення слід враховувати фактори, які можуть призвести до закупорювання зондів, зниження ефективності препаратів, посилення побічних ефектів або несумісності лікарської форми з матеріалом зонду. Тому необхідно продемонструвати, що генеричний лікарський засіб є терапевтично еквівалентним до референтного при введенні методом ентерального вводу через НГ зонд [1].

Для ентерального введення перевагу віддають рідким препаратам, особливо суспензіям. Перед введенням твердих лікарських форм через зонд слід визначити, чи придатні ліки для маніпуляцій, таких як подрібнення таблетки або відкриття капсули. Ліки не слід додавати безпосередньо до ентеральної суміші, а зонди для годування слід належним чином промивати водою до та після введення кожного препарату. Необхідно вживати запобіжних заходів, щоб запобігти оклюзії трубки, а в разі закупорки потрібне негайне втручання. Успішна доставка ліків через зонди для ентерального годування вимагає врахування розміру та розміщення трубки, ретельного вибору та відповідного введення лікарських форм ліків, а також

розробці аналітичних методик кількісного визначення для проведення моніторингу ефективності доставки лікарських препаратів через НГ зонд.

У порівняльних випробуваннях *in vitro* потрібно провести дослідження, виконуючи по 12 або 6 тестів для досліджуваного та референтного лікарських засобів, суспендованих в обраному середовищі в початковій точці (0 хвилин) та протягом максимально допустимого обраного часу змочування відповідно.

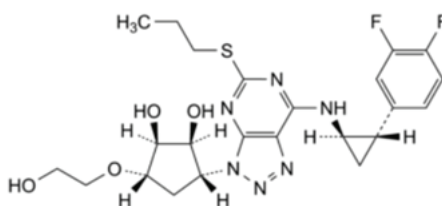
Для моніторингу стабільності лікарських засобів після суспендування розтертих таблеток у середовищі (деіонізований воді) та доставки через НГ зонд проводять визначення супровідних домішок.

Відповідно до вимог Керівництва ICH M9 [2] при тестуванні *in vitro* має бути продемонстровано адекватну стабільність лікарської речовини у середовищі розчинення. Порогове значення вмісту домішок встановлюється на рівні не більше 10%.

Нормування вмісту ідентифікованих та неідентифікованих домішок встановлено згідно з вимогами керівництва ICH Q3B [3].

В результаті валідації методики вивчали такі характеристики як: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, межа виявлення, межа кількісного визначення, робастність та стабільність розчинів.

Тикагрелор (ТГ) – антиагрегант, пригнічує процес активації тромбоцитів, що призводить до зниження схильності тромбоцитів прилипати один до одного та до пошкодженого ендотелію судин.



(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілсульфаніл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксиетокси)циклопентан-1,2-діол

Попереднє дослідження вилучення *ex vivo* показало, що таблетки тикагрелору, дисперговані у воді та введені через НГ трубку (8 French NG), доставляють майже весь (>98%) вміст тикагрелору, що вказує на низький ризик обструкції трубки [4]. Але в роботі не доведено стабільність при проведенні цих досліджень.

Метою роботи було експериментальне вирішення наукової задачі вивчення біоеквівалентності препарату-генерика, що виявляється у оптимізації та валідації методики визначення супровідних домішок для оцінки стабільності тикагрелору при введенні його лікарського засобу через назогастральний зонд (*in vitro*).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі використовували реактиви кваліфікації не нижче ч.д.а. Для приготування розчинів застосовували деіонізовану воду (воду для хроматографії).

У роботі використовували робочий стандартний зразок (РСЗ) тикагрелору (ТДВ «ІНТЕРХІМ»).

Визначення супровідних домішок проводили методом рідинної хроматографії, відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [5].

У роботі використовували ваги лабораторні електронні AUX220 (SHIMADZU, Японія) і магнітну мішалку ARE (VELP Scientifica, Італія).

Воду для хроматографії отримували з використанням системи очищення води arium® pro UV фірми Sartorius.

pH розчинів вимірювали на pH-метрі серії Seven Easy фірми Mettler Toledo.

Об'єктом дослідження був препарат Тикагрелор ІС, таблетки по 90 мг (виробник – ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна) та референтний препарат Брилінта (виробник – AstraZeneca, Швеція).

Умови проведення дослідження стабільності вказані у FDA Draft Guidance on Ticagrelor [1], інструкції для медичного застосування референтного препарату Брилінта: кількість таблеток – 2 шт; дозування – 90 мг; середовище для суспендування – вода для хроматографії; об'єм – 50,0 мл; друга часова точка – час змочування 120 хв; пероральний шприц – трьохкомпонентний одноразовий стерильний з поліпропілену. Назогастральний зонд: матеріал полівінілхлорид, трубка розмір – 8; внутрішній діаметр – 2,7 мм; довжина 1200 мм.

Хроматограми реєстрували на рідинному хроматографі 1260 Infinity з УФ-детектором (Agilent Technologies, США).

Випробовуваний розчин 1. Готують суспензію, подрібнивши 2 таблетки (по 90 мг) і суспендують їх в 50 мл води для хроматографії (подрібнюють таблетки протягом 60 сек за допомогою ступки та товкача, додають середовище для суспендування в ступку та перемішують протягом 120 сек за допомогою товкача); набирають та проштовхують суспензію через шприц в трубку НГ зонду до повного її заповнення, залишають на 120 хв в горизонтальному положенні у стані спокою. Промивні води (60 мл) наливають у ступку з товкачем та залишають на 120 хв. По закінченню часу ретельно струшують шприц з суспензією протягом 15 сек, проштовхують її через шприц в трубку НГ зонду, далі в контейнер для збору (мірна колба місткістю 200,0 мл), промивні води зі ступки набирають у шприц, проштовхують через шприц в трубку НГ зонду для додаткового промивання, переносять промивні води в контейнер для збору (загальна кількість використаної води – 110 мл).

МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ

Випробовуваний розчин. До випробовуваного розчину 1 додають 70 мл ацетонітрилу, перемішують протягом 25 хв на магнітній мішалці, доводять об'єм розчину водою для хроматографії до об'єму 200,0 мл та перемішують.

10,0 мл одержаного розчину доводять сумішню розчинників до 20,0 мл та перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр (0,20 мкм; RC25).

Розчин порівняння (а). 1,0 мл випробованого розчину доводять сумішню розчинників до 100,0 мл та перемішують.

2,0 мл одержаного розчину доводять сумішню розчинників до 10,0 мл та перемішують.

Розчин порівняння (b). 4,5 мг РСЗ тикагрелору для перевірки придатності хроматографічної системи (який містить домішки А, В і D) розчиняють у суміші розчинників і доводять до 10 мл тим самим розчинником та перемішують.

Суміш розчинників: ацетонітрил – вода (35:65 об/об).

Буферний розчин: розчин 156 г/л натрію дигідрофосфату, доведений до рН 3,0 фосфорною кислотою.

Розчини використовують свіжоприготованими.

Хроматографування проводили за таких умов: колонка з нержавіючої сталі розміром 0,15 м × 4,6 мм, заповнена силікагелем для хроматографії октадецилсилільним (1,8 мкм); рухома фаза А: змішують 1 об'єм буферного розчину та 89 об'ємів води для хроматографії та додають 10 об'ємів ацетонітрилу для хроматографії; рухома фаза В: змішують 1 об'єм буферного розчину та 29 об'ємів води для хроматографії та додають 70 об'ємів ацетонітрилу для хроматографії; використовували градієнт; детектування за довжини хвилі 242 нм; температура колонки 55°C; швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв; об'єм інжекції 5 мкл; час утримування піка тикагрелору близько 15 хв.

Використовують наступну програму градієнта:

Час, хв	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0–2	90	10
2–9	90 → 35	10 → 65
9–17	35	65
17–18	35 → 0	65 → 100
18–25	0	100

Хроматографують випробовуваний розчин та розчини порівняння (a, b).

Ідентифікація домішок: використовують хроматограму РСЗ тикагрелору для перевірки придатності системи та хроматограму розчину порівняння (b) для ідентифікації піків домішок А, В і D.

Відносний час утримування до тикагрелору (час утримування – близько 15 хв): домішка А – близько 0,5; домішка В – близько 1,1; домішка D – близько 1,5.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

– ступінь розділення: не менше 4,0 між піками тикагрелору та домішки В.

Розрахунок вмісту домішок, у відсотках: для кожної домішки використовують концентрацію тикагрелору в розчині порівняння (a).

Нормування:

- неспецифіковані домішки: не більше 0,2% кожної домішки;
- сума домішок: не більше 0,5%;
- порогове значення: 0,1%, не враховують піки домішок А, В і D.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Специфічність методу заснована на можливості вибіркового розділення можливих домішок та основної речовини.

При розробці методики було враховано можливий вплив компонентів рухомої фази та плацебо (натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, триацетин, полісорбат).

На хроматограмі плацебо (рис. 1) відсутні піки, які заважають визначенню домішок основної речовини.

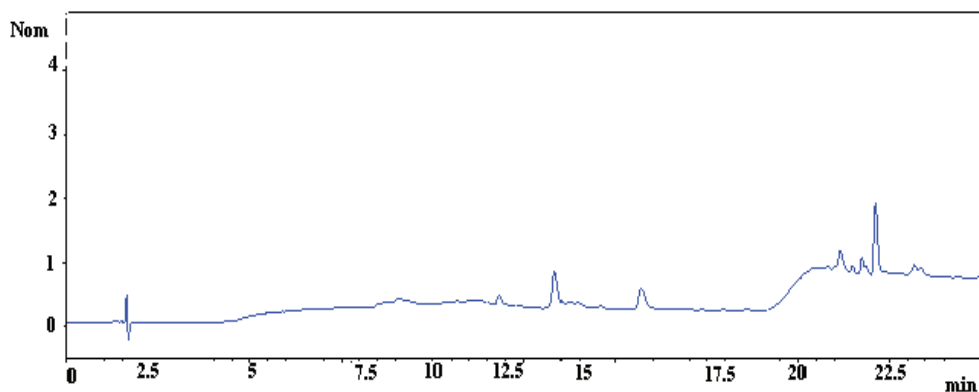


Рис. 1. Хроматограма розчину плацебо

Fig. 1. Chromatogram of placebo solution

Методика характеризується хорошою роздільною здатністю та відтворюваністю – відносне стандартне відхилення для площі піка тикагрелору нижче 2,0%.

Хроматограми розчинів порівняння (а, б), а також випробовуваного розчину, наведені на рис. 2–4.

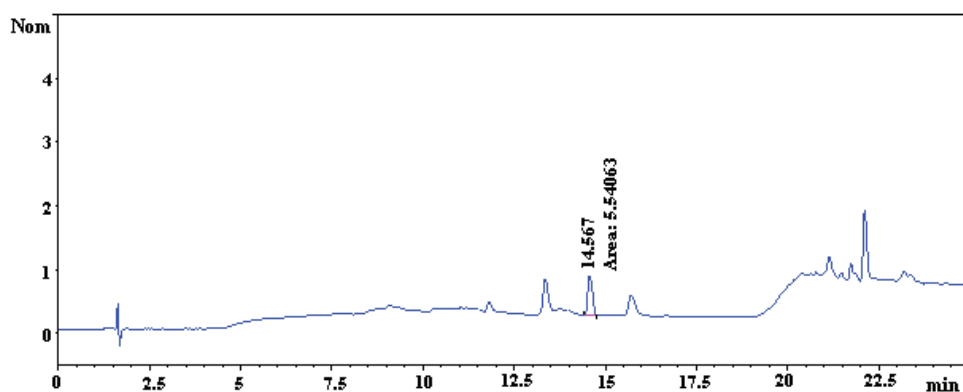


Рис. 2. Хроматограма розчину порівняння (а)

Fig. 2. Chromatogram of the reference solution (a)

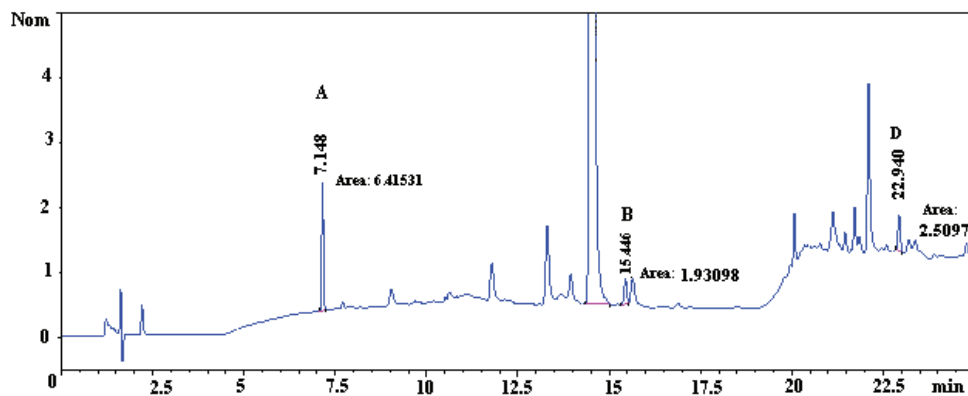


Рис. 3. Хромотограма розчину порівняння (b)

Fig. 3. Chromatogram of the reference solution (b)

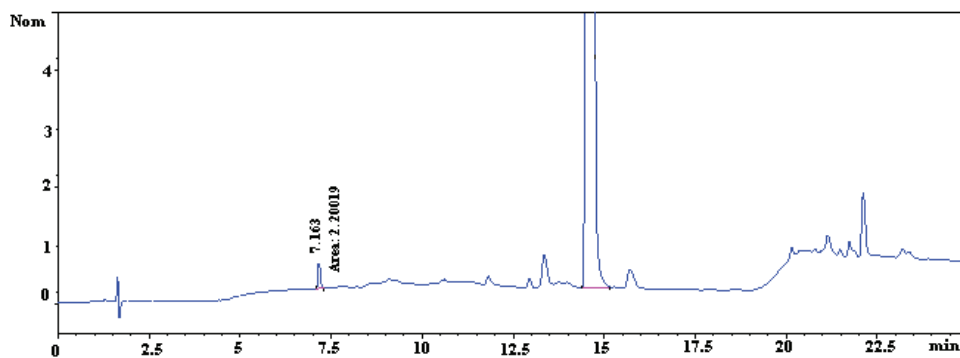


Рис. 4. Хромотограма випробовуваного розчину

Fig. 4. Chromatogram of the test solution

Лінійна залежність метода характеризує здатність отримання аналітичних сигналів, прямо пропорційних вмісту визначуваних речовин у випробовуваному зразку. Лінійність методики для супровідних домішок оцінювали у діапазоні концентрацій 50–150%.

В якості 100% точки обрана концентрація 0,9 мкг/мл, що відповідає 0,2%.

Побудова градуювального графіку

Вихідний розчин. Наважку 45,0 мг РСЗ тикагрелору поміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 70 мл суміші розчинників, перемішують протягом 25 хв на магнітній мішалці, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують.

1,0 мл одержаного розчину доводять сумішшю розчинників до 100,0 мл та перемішують.

Випробовувані розчини. У мірні колби місткістю 10,0 мл вносять по 1,0; 1,2; 1,4; 1,8; 2,0; 2,4; 2,6; 2,8 та 3,0 мл вихідного розчину, доводять об'єми розчинів сумішшю розчинників до позначки та перемішують. Одержані розчини фільтрують крізь мембранний фільтр (0,20 мкм; RC25).

Результати представлені графічно у вигляді залежності площі піка тикагрелору на хроматограмах випробовуваних розчинів від концентрації визначуваної речовини в нормалізованих координатах.

На рис. 5 представлена лінійна залежність для визначення тикагрелору, яка описується рівнянням:

$$S = 0,01601 + 0,99933 \cdot x,$$

де: x – вміст тикагрелору в розчині, у відсотках;

S – площа піка тикагрелору, у відсотках.

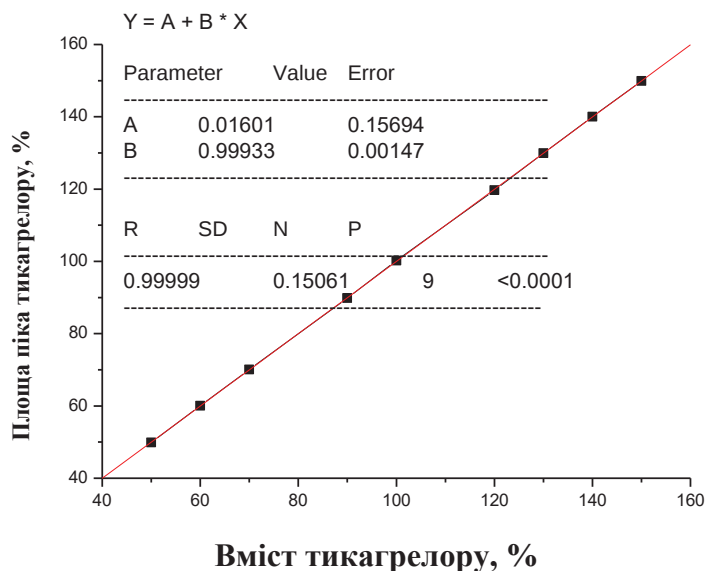


Рис. 5. Лінійна залежність площі піка тикагрелору від концентрації тикагрелору в нормалізованих координатах

Fig. 5. Linear range of the ticagrelor peak area on the concentration of ticagrelor in normalized coordinates

Представлені експериментальні дані (рис. 5) та результати обробки (таблиця 1) вказують:

- на пряmolінійну залежність між площами піка тикагрелору та концентраціями тикагрелору в широкому інтервалі вмістів;
- на відповідність коефіцієнтів **a**, **b** та **R** нормованим значенням;
- на відсутність статистично значущих систематичних помилок.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійності методики

Table 1

Metrological characteristics of the linearity of the method

Величина	Значення	Допуски		Висновок
a	0,01601	статистич.	$\leq 0,30$	відповідає
		практич.	$\leq 3,20$	відповідає
b	0,99933	Близько до 1		відповідає
R	0,99999	$\geq 0,99734$		відповідає

За отриманими результатами перевірки лінійної залежності площі піка тикагрелору, від його вмісту в нормалізованих координатах було розраховано межу виявлення (МВ) та межу кількісного визначення (МКВ):

$$MB (\%) = 3,3 \cdot 0,15694/0,99933 = 0,52\% \leq 10\%$$

$$MKV (\%) = 10 \cdot 0,15694/0,99933 = 1,57\% \leq 32\%$$

Отримані значення МВ і МКВ відповідають критеріям прийнятності [5].

Розраховані значення МВ та МКВ, виражені у відсотках від номінального значення (0,2%): МВ,% – 0,001%; МКВ,% – 0,003%.

Отримані значення МВ та МКВ підтверджують, що методика дозволяє кількісно з регламентованими метрологічними характеристиками визначати вміст су-провідних домішок.

За умовами методики домішки А, В і D ідентифікуються за відносним часом утримування до тикагрелору. В усіх випробовуваних розчинах домішки В і D відсутні, тому правильність визначали за домішкою А.

Правильність оцінювали за результатами аналізу таблеток (три наважки по три паралельних визначення) з різних наважок. Отримані результати наведені в таблиці 2.

Як видно з приведених розрахунків усі вимоги до статистичної та практичної незначущості систематичної похибки виконуються. Таким чином, правильність методики задовольняє необхідним вимогам.

Внутрішньолaboratorна прецизійність була оцінена за результатами визначення та метрологічними характеристиками методики кількісного визначення домішок тикагрелору, зроблена в різні дні одним аналітиком, (табл. 3).

Для результатів, наведених в табл 3:

$$m=2; f=10; t=2,23$$

$$S_0 = \sqrt{\frac{1,9 \cdot 10^{-6} + 2,0 \cdot 10^{-6}}{2}} = 0,0013$$

$$|0,0785 - 0,0790| \leq \sqrt{2} \cdot 2,23 \cdot \frac{0,0013}{\sqrt{6}}$$

Наведені розрахунки свідчать про задовільну внутрішньолабораторну прецизійність.

Визначення супровідних домішок тикагрелору на виході із трубки НГ зонду (час змочування – 120 хв) наведені в табл. 4.

Таблиця 2

Результати вивчення правильності

Table 2

The results of the study of accuracy

№ визначення	Наважки порошку розтертих таблеток, X_i		Знайдено вміст домішки А, $Y_i\%$		$Z_i = Y_i/X_i \cdot 100\%$
	мг	%	мкг	%	
1	79,54	50,01	61,2	48,92	97,82
2	79,51	49,99	62,8	50,20	100,42
3	79,50	49,99	62,8	50,20	100,42
4	159,08	100,02	122,5	97,91	97,89
5	159,11	100,04	127,3	101,75	101,71
6	159,10	100,03	124,1	99,19	99,16
7	238,56	149,99	183,7	146,83	97,89
8	238,51	149,96	190,8	152,50	101,69
9	238,50	149,96	190,8	152,50	101,69
середнє $\bar{Z}, \%$					99,85
$S_z, \%$					1,70
$\delta\% = \bar{Z} - 100 $					0,15
Величина	Значення		Критерій		Висновок
$\delta\%$	0,15		Статистич.	$\leq 1,05$	відповідає
			Практич.	$\leq 1,60$	відповідає

Таблиця 3

Результати перевірки внутрішньолaboratorної прецизійності

Table 3

The results of testing intra-laboratory precision

№ п/п	$x_i, \%$	$\bar{X}, \%$	S^2	S	$\Delta\bar{X}, \%$	$\varepsilon = \frac{\Delta\bar{X}}{\bar{X}} \cdot 100, \%$
1 день	0,077	0,0785	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$1,37 \cdot 10^{-3}$	$1,44 \cdot 10^{-3}$	1,84
	0,080					
	0,078					
	0,079					
	0,077					
	0,080					
2 день	0,078	0,0790	$2,0 \cdot 10^{-6}$	$1,26 \cdot 10^{-3}$	$1,33 \cdot 10^{-3}$	1,68
	0,078					
	0,079					
	0,078					
	0,080					
	0,081					

Таблиця 4

Визначення супровідних домішок тикагрелору на виході із трубки НГ зонду

Table 4

Determination of accompanying impurities of ticagrelor at the outlet of the NG tube

Препарат	Номер проби	Сума домішок, %
Досліджуваний	1	0,105
	2	0,101
	3	0,098
	4	0,108
	5	0,094
	6	0,094
Референтний	1	0,061
	2	0,072
	3	0,068
	4	0,065
	5	0,065
	6	0,063

Як видно з таблиці вміст супровідних домішок не перевищує нормування за ІСН М9 (не більше 10%) та регламентації: сума домішок не більше 0,5%.

ВИСНОВКИ

За результатами валідації встановлено, що наведена методика є специфічною, характеризується коректною правильністю, прецизійністю, лінійною залежністю в вивченому діапазоні концентрацій, що дозволяє використовувати її для проведення порівняльних досліджень стабільності при вивченні доставки лікарського засобу тикагрелору через назогастральний зонд *in vitro*.

Суспензії досліджуваного та референтного лікарських засобів продемонстрували хімічну стабільність після 120 хв змочування та контактування з матеріалом перорального шприца та назогастрального зонду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Oral drug products administered via enteral feeding tube: in vitro testing and labeling recommendations guidance for industry. DRAFT GUIDANCE. June 2021, Pharmaceutical Quality.
2. ICH Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers M9.
3. ICH guideline Q3B (R2) Impurities in New Drug Products, 2006.
4. Crean B., Finnie C., Crosby A. Evaluation of Crushed Ticagrelor Tablet Doses: Recovery Following Crushing and Naso-gastric Tube Passage Ex Vivo. // Drugs RD. – 2013. – Vol. 13 – P. 153–157. <https://doi.org/10.1007/s40268-013-0018-4>
5. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2025

A. V. Yegorova¹, Yu. V. Skrypynets¹, I. I. Chebotarska¹, D. I. Aleksandrova¹,
N. M. Sukhostavska², G. V. Kiriak², S. N. Kashutsky²

¹A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, 86 Liustdorska Rd, Odesa, 65080, Ukraine

²"INTERCHEM", 86 Liustdorska Rd, Odesa, 65080, Ukraine

VALIDATION OF HPLC METHOD FOR COMPARATIVE STABILITY DETERMINATION IN STUDYING THE DELIVERY OF THE DRUG TICAGRELOR VIA NASOGASTRIC TUBE (*in vitro*)

Enteral administration of drugs via a tube is the preferred method for patients who cannot swallow safely. Factors that may lead to tube blockage and reduced drug efficiency should be considered. Therefore, it is necessary to demonstrate that the generic drug is therapeutically equivalent to the reference drug when administered via a nasogastric tube.

To monitor the stability of drugs after suspension of crushed tablets in a proposed medium and delivery via a nasogastric tube, the determination of related substances is performed.

In this work, the drug ticagrelor was studied, which is an antiplatelet agent and reduces the process of platelet activation. This drug is often administered through nasogastric tubes.

A method for the determination of related substances by HPLC with UV detection has been validated, suitable for monitoring the stability of the drug Ticagrelor IC, film-coated tablets, 90 mg, when passing through a NG tube.

The method was validated for the following criteria: specificity, linearity, accuracy, precision, limit of detection, limit of quantification, robustness and stability of solutions.

In our developed method there is no need to use special chemical reagents, high percentage of organic solvent, high flow rate, additional guard column. Chromatographic system consists of ODS column (150 mm × 4.6 mm × 1.8 μm). Mobile phase A was prepared by mixing a solution of 156 g / L NaH₂PO₄; water: acetonitrile (1:89:10), mobile phase B was prepared by mixing a solution of 156 g / L NaH₂PO₄; water: acetonitrile (1:29:70), gradient was used; flow rate 1.0 ml / min, detection wavelength 242 nm, using an injection volume of 5 μl. The linearity of the method for supranatural houses was assessed in the concentration range of 50–150%.

The concentration of 0.9 μg/mL was selected as the 100% point, which corresponds to 0.2%. The method demonstrated satisfactory regression linearity (0.99999) with a good repeatability range (1.68–1.84%) with LOD and LOQ; 0.52% and 1.57%, respectively.

The standardization of the content of identified and unidentified impurities is established in accordance with the requirements of the ICH Q3B guideline.

Keywords: high-performance liquid chromatography, nasogastric tube, related substances, stability, ticagrelor.

REFERENCES

1. *Oral drug products administered via enteral feeding tube: in vitro testing and labeling recommendations guidance for industry*. DRAFT GUIDANCE. June 2021, Pharmaceutical Quality.
2. *ICH Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers M9*.
3. *ICH guideline Q3B (R2) Impurities in New Drug Products*, 2006.
4. Crean B., Finnie C., Crosby A. *Evaluation of Crushed Ticagrelor Tablet Doses: Recovery Following Crushing and Naso-gastric Tube Passage Ex Vivo*. *Drugs RD.*, 2013, vol. 13, pp. 153–157. <https://doi.org/10.1007/s40268-013-0018-4>
5. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*: v 3 t. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopovnennia 4. – Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020. (in Ukrainian)