

Г. Л. Кашапова, С. А. Сидулина, С. Ю. Гармонов

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
В РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕПАРАТЕ****18-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные препараты, контроль качества, остаточные органические растворители, газовая хроматография, валидация аналитической методики.

Для радионуклидной диагностики и лечения с использованием методов ядерной медицины широко применяют радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП). Указанные препараты диагностического назначения содержат гамма- или позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем и широко применяются в позитронно-эмиссионной томографии. Эта современная диагностическая методика проводится с целью обнаружения злокачественных образований на ранней стадии. Позитронно-эмиссионную томографию сочетают с рентгеновской компьютерной томографией, при этом они осуществляются последовательно на одном томографе. Позитронно-эмиссионная томография определяет патологические изменения, а компьютерная томография дает информацию об отделе организма, в которой эти изменения происходят. В настоящее время широко применяется методика радионуклидной диагностики с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). РФЛП по сравнению с другими лекарственными средствами производится в небольшом количестве и их сроки годности зависят от периода полураспада радионуклидов (от нескольких минут до нескольких суток). Во всем мире вопросам безопасности и эффективности РФЛП придается большее значение. При контроле качества РФЛП мировая фармацевтическая практика уделяет особое внимание контролю их чистоты, в частности определению количества остаточных органических растворителей, используемых при синтезе препаратов. В действующей ОФС.1.1.0008 ГФ РФ «Остаточные органические растворители» указаны общие принципы их определения и нормативные требования к содержанию этих растворителей в зависимости от класса токсичности. В данной работе описана разработка методики определения остаточного количества ацетонитрила и этанола в РФЛП 18F-ФДГ методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором. Валидационные исследования показали, что рабочие характеристики методики определения содержания ацетонитрила и этанола подтверждают ее пригодность для проведения испытаний препарата 18F-ФДГ на соответствие требованиям нормативной документации по показателю «Остаточные органические растворители».

G. L. Kashapova, S. A. Sidullina, S. Y. Garmonov

**DEVELOPMENT OF METHODOLOGY FOR THE DETERMINATION OF RESIDUAL ORGANIC
SOLVENTS IN RADIOPHARMACEUTICAL DRUG 18-FLUORODEOXYGLUCOSE
BY GAS CHROMATOGRAPHY METHOD**

Keywords: radiopharmaceutical drugs, quality control, residual organic solvents, gas chromatography, validation of analytical methodology.

Radiopharmaceutical drugs (RPs) are widely used for radionuclide diagnostics and treatment using nuclear medicine methods. These diagnostic preparations contain gamma- or positron-emitting radionuclide, which is an information carrier and are widely used in positron emission tomography. This modern diagnostic technique is performed to detect malignant lesions at an early stage. Positron emission tomography is combined with X-ray computed tomography, and they are performed sequentially on the same tomograph. Positron emission tomography determines pathological changes, and computed tomography provides information about the part of the body in which these changes occur. The radionuclide diagnostic technique with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) is now widely used. Compared to other drugs, RPs are produced in small quantities and their shelf life depends on the half-life of radionuclides (from a few minutes to several days). Globally, the safety and efficacy of RPs are given greater importance. In quality control of RPs, the world pharmacopeial practice pays special attention to the control of their purity, in particular, the determination of the amount of residual organic solvents used in the synthesis of drugs. The current OFS.1.1.0008 GF RF "Residual organic solvents" specifies general principles of their determination and regulatory requirements for the content of these solvents depending on the class of toxicity. This paper describes the development of a technique for the determination of residual acetonitrile and ethanol in 18F-FDG RP by gas chromatography with flame ionization detector. Validation studies have shown that the performance characteristics of the methodology for the determination of acetonitrile and ethanol content confirm its suitability for testing the 18F-FDG preparation for compliance with the requirements of regulatory documentation for the indicator "Residual organic solvents".

Введение

Для радионуклидной диагностики и лечения с использованием методов ядерной медицины широко применяют радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) [1,2]. Указанные препараты диагностического назначения содержат гамма- или

позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем и широко применяются в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [3,4]. Эта современная диагностическая методика проводится для обнаружения злокачественных образований на ранней стадии. ПЭТ сочетают с рентгеновской

компьютерной томографией, при этом они осуществляются последовательно на одном томографе. ПЭТ определяет патологические изменения, а компьютерная томография дает информацию об отделе организма, в которой эти изменения происходят.

На сегодняшний день в онкологии с диагностической целью успешно используется методика радионуклидной диагностики ПЭТ КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) [4,5]. Это стерильный раствор, содержащий ^{18}F в химической форме 2-фтор- ^{18}F -2-дезоксид-глюкозы (международное непатентованное наименование флуордезоксиглюкоза [18 F]), для придания которому необходимых физико-химических свойств добавляют физиологический раствор натрия хлорида.

В молекуле D-глюкозы гидроксильная группа во втором положении замещена на радионуклид фтор-18 ($T_{1/2} = 110$ мин) [6]. После введения пациенту аналога D-глюкозы, меченного изотопом фтора-18, ПЭТ-сканер регистрирует в организме участки скопления опухолевых клеток, так как клетки опухоли интенсивно потребляют глюкозу [7].

В соответствии с условиями синтеза и согласно ОФС 1.11.0004 ГФ РФ Радиофармацевтические лекарственные препараты экстремального изготовления [8] 18F-ФДГ относится к группе РФЛП, синтезированных на базе циклотронов, расположенных непосредственно в медицинской организации [9]. Циклотронно-радиохимический блок имеет циклотрон, лабораторию синтеза, лабораторию контроля качества РФЛП и отделение радионуклидной диагностики, где исследуют организм пациента. Безусловно, РФЛП могут быть допущены к применению только после контроля качества по методикам, описанным в нормативной документации (НД) [10,11]. В структуре НД встречаются не только основные показатели качества (описание, подлинность, pH, остаточные органические растворители и химические примеси), но и согласно ОФС.1.11.0001 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [8] в нее включаются: объемная активность, радиохимическая чистота и радиохимические примеси, осмолярность, бактериальные эндотоксины и стерильность. Перед введением пациенту РФЛП, изготовленного в медицинской организации, обязательно определяют его радиохимическую чистоту. Не менее важным параметром контроля чистоты РФЛП является анализ на ООР, которые применялись при их получении [10,11]. Согласно ОФС.1.1.0008 «Остаточные органические растворители» [8] для их количественного определения часто применяют метод газовой хроматографии [12]. Для РФЛП, полученных в отдельных медицинских организациях, методики контроля качества могут быть разными, но они должны быть разработаны с обязательным проведением валидации согласно ОФС.1.1.0012. «Валидация аналитических методик» [8].

Целью настоящей работы является разработка, апробация и валидация методики определения содержания ООР (ацетонитрил, этанол) методом газовой хроматографии в препарате 18F-

фтордезоксиглюкоза, синтезированном в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. профессора М.З. Сигала» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»).

Экспериментальная часть

Синтез 18F-ФДГ осуществляли кассетным методом, который состоит из стадии фторирования нерадиоактивного исходного соединения, гидролиза и очистки полученного 18F-ФДГ. Исходное соединение (1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-О-трифтор-метансульфо-нил- β -D-манно-пиранозы) растворяют в апротонном полярном растворителе (ацетонитрил). ^{18}F получают в результате ядерной реакции при облучении в циклотроне протонами воды, обогащенной по стабильному изотопу кислорода-18 (^{18}O). После облучения получают обогащенную воду, содержащую анионы фтора-18. Затем проводят фторирование предшественника, растворенного в ацетонитриле и получают 2-фтор- ^{18}F -1,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкозу.

Полученное соединение подвергают гидролизу для снятия защитных ацетатных групп. Синтезированный 18F-ФДГ очищают методом твердофазной экстракции [6]. Лекарственная форма 18F-фтордезоксиглюкозы, раствор для внутривенного введения, с объемной активностью 1000-9000 МБк/мл на дату и время изготовления имеет следующий состав на 1 мл раствора: фтор-18 (2-фтор- ^{18}F -2-дезоксид-глюкозы) 1000-9000 МБк/мл, натрия хлорида 9 мг, воды для инъекций до 1 мл.

Для анализа использовали газовый хроматограф Agilent 6850 с пламенно-ионизационным детектором и автосамплером с капиллярной колонкой MEGA-WAX (диаметр 0,25 мм, толщина 0,25 мкм, длина 30 м). Скорость подачи газов составляла (мл/мин): гелия - 30; водорода - 30; сжатого воздуха - 300. Температура инжектора составляла 220°C, а детектора 240°C. Объем вводимой пробы 1 мкл.

При апробации разработанной методики определения содержания ООР (ацетонитрил, этанол) в препарате 18F-ФДГ методом газовой хроматографии, в качестве стандартов использовали стандарты ацетонитрила Dr. Ehrenstorfer (код продукта DRE-CA10021000) и этанола Dr. Ehrenstorfer (код продукта DRE-C13223000). В качестве испытуемого раствора использовали раствор 18F-ФДГ, а раствор сравнения готовили путем разбавления водой точной навески 0,041 г ацетонитрила и 0,5 г этанола в мерной колбе на 100 мл.

Концентрацию ООР (С мг/мл) рассчитывали по формуле:

$$C \text{ мг/мл} = \frac{S \cdot a_0}{S_0 \cdot 100}$$

где S – площадь пика определяемого ООР на хроматограммах испытуемого раствора; S_0 – площадь пика определяемого ООР на

хроматограммах раствора сравнения; a_0 – навеска стандартного раствора определяемого ООР, мг.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с современными требованиями к производству лекарственных средств необходимо использование эффективных методик контроля их качества [13].

На сегодняшний день каждое медицинское учреждение производит на достаточно схожем производственном оборудовании, по унифицированной технологии получения РФЛП с одним наименованием. При этом необходима разработка методик контроля качества РФЛП и соответствующей нормативной документации [10,11].

Перечень возможных примесей, присутствие которых в РФЛП допустимо в установленных пределах приведен в ОФС.1.11.0001. «Радиофармацевтические лекарственные препараты» [8]. Одним из параметров контроля качества РФЛП является определение ООР. При производстве РФЛП используют органические растворители, которые после завершения технологического процесса полностью не удаляются. При синтезе 18F-ФДГ кассетным способом применяются ацетонитрил и этанол как растворители на стадиях синтеза. Согласно классификации растворителей по возможному риску для здоровья человека, приведенной в ОФС.1.1.0008 [8] ацетонитрил относится ко второму классу (не генотоксичные), а этанол – к третьему классу (растворители низкой токсичности). Остаточных органических растворителей второго класса токсичности (ацетонитрил) предельно допустимо в РФЛП 4,1 мг/сут или 410 ppm. Для растворителей третьего класса регламентирована концентрация 50 мг/сут или 5000 ppm. Допустимое содержание ацетонитрила в препарате 18F-ФДГ составляло не более 0,41 мг/мл, а этанола – не более 5 мг/мл.

На выбор условий хроматографирования (ОФС.1.2.1.2.0004 Газовая хроматография) [8] оказали влияние физико-химические свойства ацетонитрила и этанола. Наилучшего разделения ацетонитрила и этанола удалось добиться при условиях программирования изменения температуры, представленных в табл. 1.

Таблица 1 - Условия хроматографирования

Table 1 - Chromatography conditions

| Температура колонки, °С | Время, мин |
|-------------------------|------------|
| 40 | 0-3 |
| 90 | 4 |
| 140 | 5 |
| 190 | 6-8 |

На газовом хроматографе Agilent 6850 с пламенно-ионизационным детектором и автосамплером последовательно хроматографировали раствор сравнения и испытуемый раствор по три раза каждый. Среднее значение времени удерживания ацетонитрила составляло 3,58 мин, этанола – 3,19 мин. Расчет среднего значения площадей пиков ацетонитрила показал значение 82, а этанола – 1562 мкВ*мин.

Площади пиков ацетонитрила и этанола на хроматограммах испытуемого раствора должны быть не более площадей пиков ацетонитрила и этанола на хроматограммах раствора сравнения. Хроматограммы стандартного и испытуемого представлены на рис. 1 и 2, соответственно.

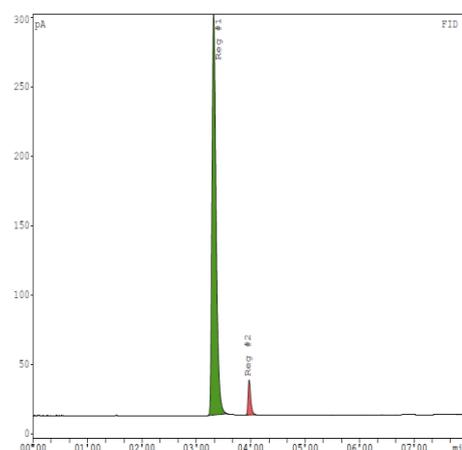


Рис. 1 – Хроматограмма стандартного раствора

Fig. 1 – Chromatogram of standard solution

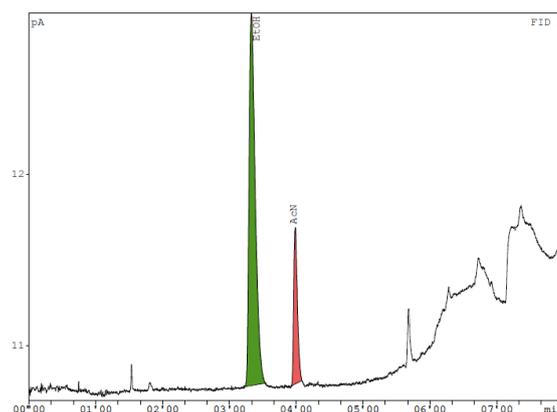


Рис. 2 – Хроматограмма испытуемого раствора

Fig. 2 – Chromatogram of the test solution

Результаты анализа считаются достоверными, если выполнялась оценка пригодности хроматографической системы [8,16]. Параметры, характеризующие форму пика:

- эффективность хроматографической системы (N) по пикам ацетонитрила и этанола на хроматограммах раствора сравнения – не менее 5000 теоретических тарелок;

- фактор асимметрии (фактор симметрии) (A_s) пиков ацетонитрила и этанола – от 0,8 до 3,0;

Требования к разделительной способности включают разрешение между пиками (R_s) ацетонитрила и этанола - не менее 1,5.

Требования к воспроизводимости определений характеризуются относительным стандартным отклонением (RSD) площадей пиков – не более 5%. А отношение сигнал/шум для пиков ацетонитрила и этанола – не менее 10 демонстрирует

выполнение требования к чувствительности при проведении испытаний на примеси.

В соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012. [8] разработанная методика была валидирована (табл. 2). Валидация методик проводится как при внедрении новой методики при разработке новых ЛС, так и при изменении условий их анализа. Практической ценностью валидации является то, что в процессе разработки новых методик можно своевременно

выявить их недостатки и на ранних стадиях существенно улучшить методику. Практика валидационных экспериментов дает понимание сути методики и осознание необходимости строгого соблюдения ее параметров. В результате, при последующей эксплуатации валидированной методики значительно снижается вероятность ошибок [14,15].

Таблица 2 - Результаты валидационных исследований количественного определения остаточных органических растворителей в препарате 18F-Фтордезоксиглюкоза

Table 2 - Results of validation studies for quantitative determination of residual organic solvents in the 18F-Fluorodeoxyglucose RP

| Наименование характеристики | Критерии характеристики | Результаты валидационных исследований | |
|--|---|---|---|
| | | ацетонитрил | этанол |
| Специфичность | Время удерживания ацетонитрила, этанола не зависит от их концентрации или наличия других компонентов | соответствует | соответствует |
| | Площадь пика ацетонитрила, этанола не зависит от наличия других компонентов | соответствует | соответствует |
| Предел количественного определения и аналитическая область | Определить предел количественного определения ацетонитрила, этанола | 0,0288 мг/мл | 0,2919 мг/мл |
| | Подтвердить аналитическую область методики (по ацетонитрилу, этанолу) от ПКО до 120% от допустимого содержания определяемой примеси | от 0,0288 до 0,496 мг/мл от ПКО до 121% | от 0,2919 до 6,100 мг/мл от ПКО до 122% |
| Линейность | Коэффициент корреляции прямой регрессии больше или равен 0,99 | $r = 0,999$ | $r = 0,999$ |
| Правильность | Свободный член b уравнения регрессии статистически достоверно не отличается от нуля | значение 0 входит в 95% доверительный интервал значений b | значение 0 входит в 95% доверительный интервал значений b |
| Прецизионность | Величина относительного стандартного отклонения по площади пика ацетонитрила, этанола не превышает значения 5% | RSD = 1,5% | RSD = 1,3% |

Для проверки линейности готовили раствор А ацетонитрила 0,82 мг/мл и раствор А этанола 9,55 мг/мл. Затем из растворов А готовили четыре раствора последовательным разведением водой в мерной колбе объемом 10 мл: 1 раствор - 0,62 мг/мл ацетонитрила + 7,20 мг/мл этанола; 2 раствор - 0,41 мг/мл ацетонитрила + 4,78 мг/мл этанола; 3 раствор - 0,205 мг/мл ацетонитрила + 2,39 мг/мл этанола; 4 раствор - 0,008 мг/мл ацетонитрила + 0,095 мг/мл этанола. Хроматографировали свежеприготовленные растворы каждый по три раза. Линейная зависимость наблюдалась в аналитической области от установленного ПКО до 120% от предельного содержания. Значения коэффициентов корреляции для линейной зависимости составляли более 0,995, что подтверждает линейность разработанной методики (рис. 3). Таким образом, была продемонстрирована линейность методики.

Предел количественного определения (ПКО) ацетонитрила составил 0,0288 мг/мл, а этанола – 0,2919 мг/мл. Таким образом, полученные значения ниже

диапазона применения методики количественного определения, что соответствует критериям приемлемости методики.

Прецизионность изучали по результатам шести введений раствора, содержащего смесь ацетонитрила 0,1025 мг/мл и этанола – 1,2500 мг/мл. Относительное стандартное отклонение (RSD) для ацетонитрила 1,5% и для этанола 1,3% меньше критического значения 5%. При доказательстве независимости времени удерживания исследуемых ООП от концентрации в образцах РФЛП группировали экспериментальные данные по пять групп для каждого компонента смеси. Средние значения времени удерживания для образцов с разными концентрациями практически не отличались друг от друга (максимальное отличие 0,01 мин – 0,3%), а стандартное отклонение времени удерживания совпадало с нулем (значимая цифра появляется только в третьем разряде).

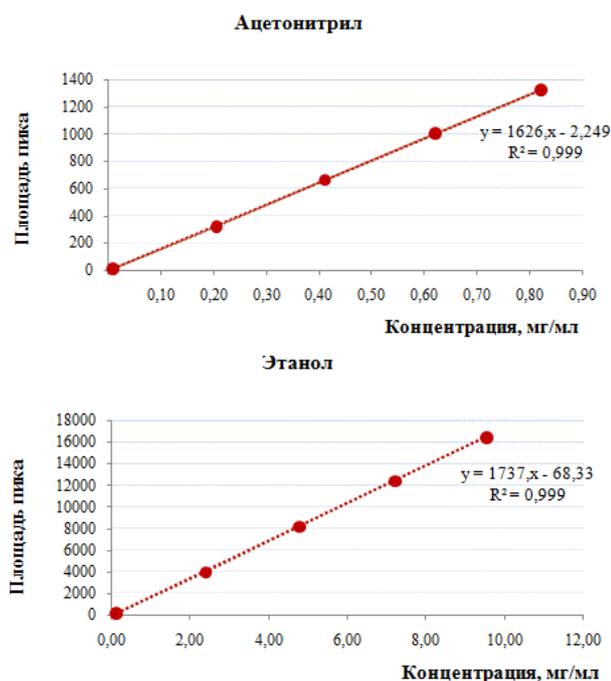


Рис. 3 – Градуировочные зависимости аналитического сигнала от концентрации ацетонитрила и этанола (% от нормируемого содержания)

Fig. 3 – Graduation dependences of the analytical signal on the concentration of acetonitrile and ethanol (% of the standardized content)

В исследовании была подтверждена независимость хроматографических показателей от наличия других компонентов (отдельно для ацетонитрила и отдельно для этанола). Анализировали образец, содержащий 0,41 мг/мл ацетонитрила и образец, содержащий 5,00 мг/мл этанола. Среднее время удерживания ацетонитрила для исследуемого образца (3,58 мин) полностью совпадало со временем удерживания ацетонитрила при анализе смеси ООР. Аналогично среднее время удерживания этанола (3,19 мин) совпало со временем удерживания этанола при анализе смеси.

Заключение

Проведена разработка и валидация методики определения содержания остаточных органических растворителей ацетонитрила и этанола методом газовой хроматографии в радиофармацевтическом лекарственном препарате 18F-фтордезоксиглюкозы. Разработанная методика была валидирована по показателям пригодности, специфичности, чувствительности, линейности и аналитической области методики, прецизионности.

Использование разработанной методики определения ООР позволило контролировать чистоту РФЛП 18F-фтордезоксиглюкозы, полученного в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ». В исследовании содержание ацетонитрила в препарате 18F-ФДГ составляло не более 0,41 мг/мл, а этанола – не более 5 мг/мл. Выполненная оценка пригодности

хроматографической системы показала достоверность результатов анализа. Результаты валидационных исследований количественного определения остаточных органических растворителей в препарате 18F-ФДГ соответствовали требованиям ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик».

Литература

- 1.S.L. Kitson, *Current radiopharmaceuticals*, **2**, 224-253 (2009).
- 2.Z. Li, P.S. Conti, *Advanced drug delivery reviews*, **62**, 1031-1051 (2010).
- 3.Е.М. Зыков, А.В. Поздняков, Н.А. Костеников, *Практическая онкология*, **15**, 1, 31-36 (2014).
- 4.J.W. Fletcher, *Journal of nuclear medicine*, **49**, 3, 480-508 (2008).
- 5.M.E. Phelps, *PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications*, Springer-Verlag, New-York, 2004, P. 321-388.
- 6.Д.И. Невзоров, И.А. Скрипачев, М.Б. Долгушин, *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*, **1**, 3, 10-14 (2018).
- 7.В.И. Чернов, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, *Бюллетень сибирской медицины*, **17**, 1, 220-231 (2018).
- 8.Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>.
- 9.Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods / Technical reports series No 468, International atomic energy agency, Vienna, 2009, 278 p.
10. Г.Е. Кодина, А.О. Малышева, *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*, **9**, 4, 216-230 (2019).
11. С.В. Шатик, Д.Н. Майстренко, А.А. Станжевский, *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*, **12**, 4, 389-394 (2022).
12. Е.В. Компанцева, Д.Н. Луценко, М.В. Ларский, *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*, **24**, 10, 52-58 (2021).
13. ГОСТ Р 52249-2009 – Правила производства и контроля качества лекарственных средств.
14. Г.Р. Нежиховский, *Валидация аналитических методик*, ЦОП «Профессия», Санкт-Петербург, 2016, 312 с.
15. В.В. Береговых, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, Ж.И. Аладышева, А.П. Мешковский, *Валидация в производстве лекарственных средств*, Русский врач, Москва, 2010, 286 с.
16. N.H. Snow, *Separation Science and Technology*, **12**, 269–295 (2020).

References

1. S.L. Kitson, *Current radiopharmaceuticals*, **2**, 224-253 (2009).
2. Z. Li, P.S. Conti, *Advanced drug delivery reviews*, **62**, 1031-1051 (2010).
3. E.M. Zykov, A.V. Pozdnyakov, N.A. Kostenikov, *Practical Oncology*, **15**, 1, 31-36 (2014).
4. J.W. Fletcher, *Journal of nuclear medicine*, **49**, 3, 480-508 (2008).
5. M.E. Phelps, *PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications*, Springer-Verlag, New-York, 2004, P. 321-388.

6. D.I. Nevzorov, I.A. Skripachev, M.B. Dolgushin, *Oncological Journal: radiation diagnostics, radiation therapy*, **1**, 3, 10-14 (2018).
7. V.I. Chernov, A.A. Medvedeva, I.G. Sinilkin, *Bulletin of Siberian Medicine*, **17**, 1, 220-231 (2018).
8. State pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>.
9. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods / Technical reports series No 468, International atomic energy agency, Vienna, 2009, 278 p.
10. G.E. Kodina, A.O. Malysheva, *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Expertizy Sredstv Meditsynskogo Primeneniya*, **9**, 4, 216-230 (2019).
11. S.V. Shatik, D.N. Maistrenko, A.A. Stanzhevskiy, *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Expertizy Sredstv Meditsynskogo Primeneniya*, **12**, 4, 389-394 (2022).
12. E.V. Kompantseva, D.N. Lutsenko, M.V. Larsky, *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i pharmaceuticheskoi khimii*, **24**, 10, 52-58 (2021).
13. GOST R 52249-2009 - Rules of production and quality control of medicinal products.
14. G.R. Nezhikhovskiy, *Validation of analytical techniques*, COP "Profession", St. Petersburg, 2016, 312 p.
15. V.V. Beregovykh, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, J.I. Aladyшева, A.P. Meshkovskiy, *Validation in the production of medicines*, Russian Doctor, Moscow, 2010, 286 p.
16. N.H. Snow, *Separation Science and Technology*, **12**, 269-295 (2020).

© **Г. Л. Кашапова** – провизор-аналитик ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. профессора М.З. Сигала», Казань, Россия, kgl1967@mail.ru; **С. А. Сидуллина** – канд. фарм. н., доцент института фармации, Казанский государственный медицинский университет; **С. Ю. Гармонов** – д.х.н., профессор кафедры Аналитической химии, сертификации и менеджмента, Казанский национальный исследовательский технологический университет, serggar@mail.ru.

© **G. L. Kashapova** – Analytical Pharmacist, Professor M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia, kgl1967@mail.ru; **S.A. Sidullina** – PhD (Pharmaceutical Sci.), Associate Professor, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University; **S. Y. Garmonov** – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Professor, Department of Analytical Chemistry, Certification and Management, Kazan National Research Technological University, serggar@mail.ru.