

## **ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ**

УДК 615.072:615.45:615.11

doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.08

О. А. ЄВТІФЄЄВА (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>), д-р фарм. наук, проф.,

В. А. ГЕОРГІЯНЦ (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>), д-р фарм. наук, проф.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

### **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ: ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ (До впровадження розділу монографії ДФУ)**

**Ключові слова:** лікарські засоби, виготовлені в аптеках, контроль якості, валідація аналітичних методик і випробувань

О. А. YEVTIFIEIEVA (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>),

V. A. GEORGIYANTS (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

### **MEDICINES MANUFACTURED IN PHARMACIES: FEATURES OF VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS AND TESTS (Prior to the introduction of the monograph section of the SPU)**

**Key words:** medicines manufactured in pharmacies (compounding medicines preparation), quality control, validation of analytical methods and tests

Упродовж останніх років в Україні у фармацевтичній галузі спостерігається активізація процесів щодо впровадження міжнародних та європейських принципів та правил функціонування системи забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) на всіх етапах їх життєвого циклу [1]. На сьогодні розроблено та введено в дію вже друге видання Державної фармакопеї України (ДФУ), що сприяє підвищенню якості вітчизняних ЛЗ до європейського і світового рівня, одночасно з огляду на реальні можливості вітчизняних виробників. ДФУ як головний стандарт якості ЛЗ встановлює єдиний мінімальний рівень вимог до якості ЛЗ і є обов'язковим для всіх підприємств та установ України, що виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ЛЗ, незалежно від їх форми власності [2]. Особливу ланку серед готових лікарських засобів (ГЛЗ) посідають лікарські засоби, виготовлені в аптеках (ЛЗВА). У більшості зарубіжних країн ліки, виготовлені в громадських та лікарняних аптеках, є важливим елементом фармацевтичного сектору, рецептура яких поширюється та розвивається з урахуванням потреб сьогодення [3, 4]. Наприклад, у госпітальній практиці у Європі, Америці, Японії та Китаї радіофармацевтичні та біотерапевтичні препарати «extempore» широко застосовують при лікуванні онкологічних хворих [5–7]. Правове регулювання обігу цих ліків підпорядковується загальним вимогам до ГЛЗ, але здійснюється з врахуванням особливостей ЛЗВА: індивідуального призначення, рецептури, виготовлення, контролю якості, реалізації [8–10]. У кожній країні номенклатура ЛЗВА відображає економічний рівень розвитку фармацевтичного ринку, національні традиції населення, має свої характерні ознаки, готується за традиційними прописами, тому ЛЗВА мають національний характер [11, 12]. У деяких європейських країнах вимоги до ЛЗВА зазвичай виділяють в окремі національні формуляри, які містять перелік груп ЛЗВА за терапевтичними групами, відповідно до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ (EDL), технологічні інструкції, методики контролю якості, вимоги до зберігання та фармакотерапевтичні рекомендації [13–16]. Зазначимо, що ці формуляри базуються на обов'язковому додержанні вимог Національної фармакопеї та ЄФ [5, 17–19].

В Україні у ДФУ також є монографії на різні категорії ЛЗВА [20]. Але на сьогодні існує низка питань до ЛЗВА, які потребують узгодженості з загальними вимогами до

ГЛЗ [21, 22]. Застосування валідованих методик аналізу на різних етапах життєвого циклу препарату: розробки, виробництва, зберігання та реалізації є важливим елементом системи якості лікарського засобу. Всі аспекти процесу валідації аналітичних методик різного призначення досить ретельно регламентовано у загальній монографії ДФУ 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань<sup>(1)</sup>» [2]. Але постає питання, пов'язане з особливістю внутрішньоаптечного контролю ЛЗВА. Система внутрішньоаптечного контролю якості ЛЗВА базується на принципі економічності та припущенні, що нам відомо, які саме інгредієнти (найменування, сертифікати відповідності ДФУ) та в якій кількості було використано при виготовленні окремого лікарського засобу, яку технологію було застосовано, тобто застосовується методологія «підтверджувального підходу», спрямована на виявлення потенційної похибки персоналу. Тому не всі категорії ЛЗВА підлягають хімічному контролю.

**Метою** цієї роботи є узагальнення визначених раніше підходів та оцінка результатів їх використання в експериментальних дослідженнях із розробки та валідації методик для контролю якості ЛЗВА; обґрунтування та розроблення фрагмента загальної монографії «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під час формування структури та змісту фрагмента монографії ДФУ взято до уваги загальні монографії ДФУ: 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань<sup>(1)</sup>» [2], «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Порошки, виготовлені в аптеках», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в умовах аптек», «Супозиторії та пєсарії, виготовлені в аптеках» [20].

Стандартизована процедура валідації методик аналізу опрацьована на серії експериментальних досліджень із розробки та валідації методик контролю якості ЛЗВА [23].

У розрізі специфікації серед ЛЗВА були розчини концентратів, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, лікарські засоби, виготовлені з готових ЛЗ. Протягом опрацьовання стандартизованої процедури було вирішено питання стосовно коректності застосування допусків вмісту діючих речовин у ЛЗВА відповідно до Наказу МОЗ України № 812 [24]. Наведені у цьому Наказі допустимі відхилення в масі окремих інгредієнтів враховують припустиму невизначеність при виготовленні ЛЗВА відповідно до діючої у минулому столітті системи стандартизації ліків [25]. Але сучасна концепція забезпечення якості ліків при формуванні допусків вмісту діючої речовини враховує також й припустиму невизначеність методів контролю якості ЛЗ [2]. На практиці було проведено оцінку експериментально отриманих метрологічних характеристик різних методів аналізу в умовах лабораторій з аналізу та виробничих аптек у порівнянні з критеріями максимально припустимої невизначеності відповідно до вимог Наказу № 812 та сучасних вимог ДФУ.

Апробація процедури валідації методик кількісного визначення виконана для спектрофотометричного (рис. 1), рефрактометричного (рис. 2) та титриметричних (рис. 3) методів аналізу.

### **Результати дослідження та обговорення**

Валідація сама по собі не впливає на якість продукції, її результати лише можуть підвищити ступінь гарантії якості або вказати на необхідність удосконалення умов проведення аналізу. В кожному конкретному випадку визначається, яку роботу з валідації необхідно провести для доказу того, що в кожному конкретному випадку усі критичні параметри при відтворюванні аналітичної методики знаходяться під контролем.

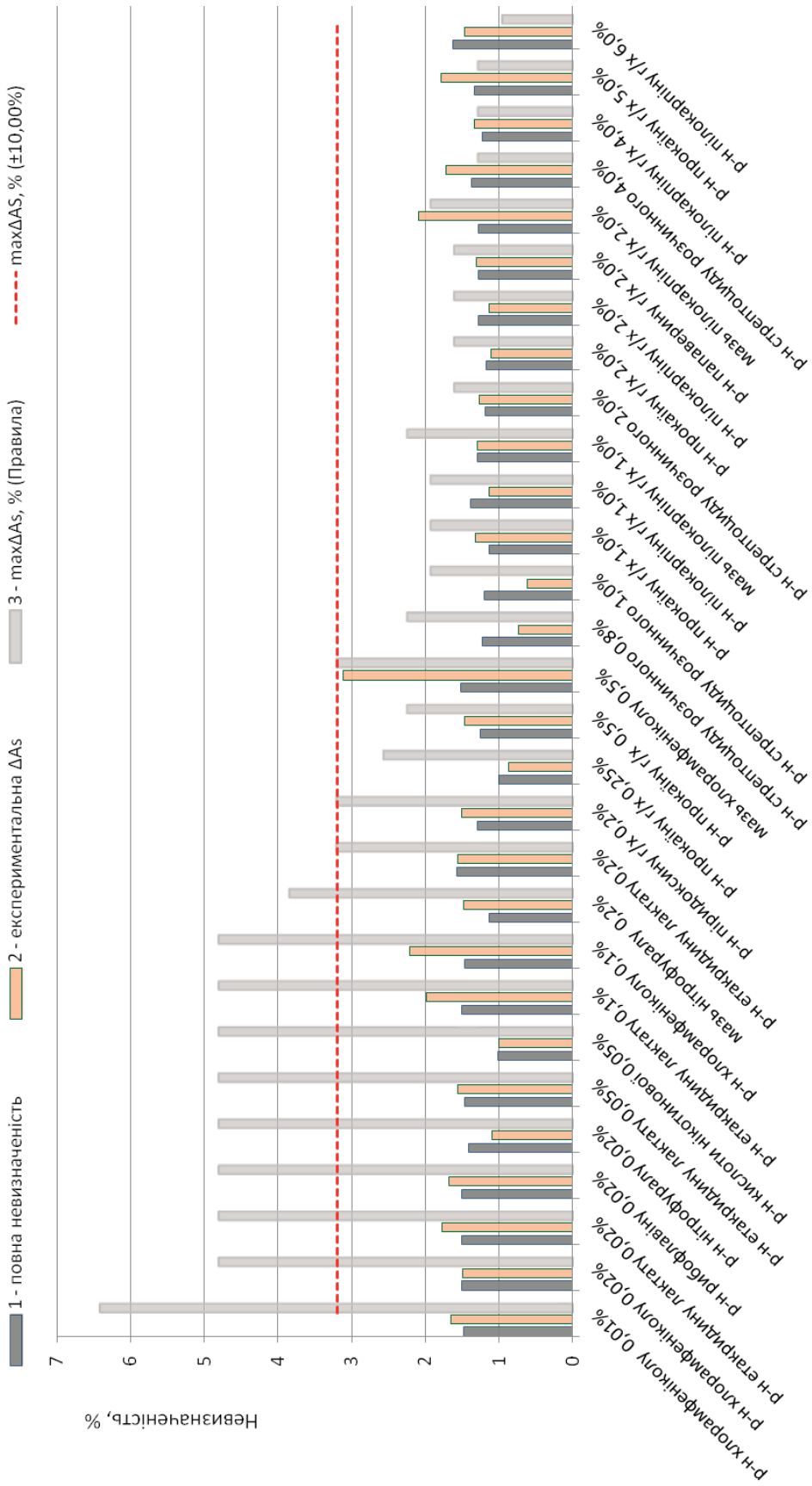


Рис. 1. Оцінка результатів кількісного спектрофотометричного визначення компонентів у складі лікарських засобів, виготовлених в аптеках

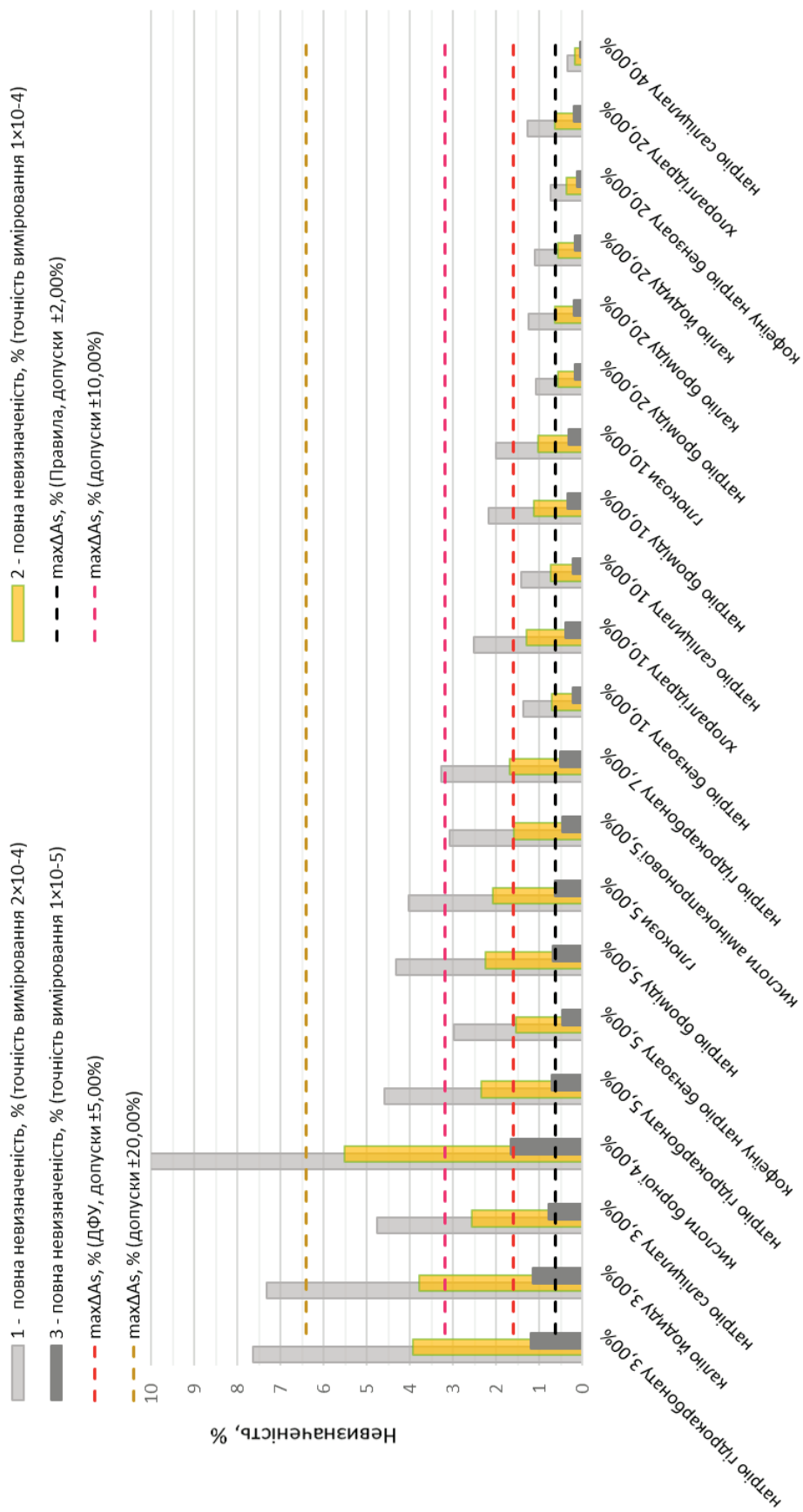


Рис. 2. Оцінка прогнозу повної невизначеності рефрактометричного аналізу для всіх випробовуваних розчинів за умови використання рефрактометрів із різною погрешністю вимірювання 2·10<sup>-4</sup>, 1·10<sup>-4</sup>, 1·10<sup>-5</sup>

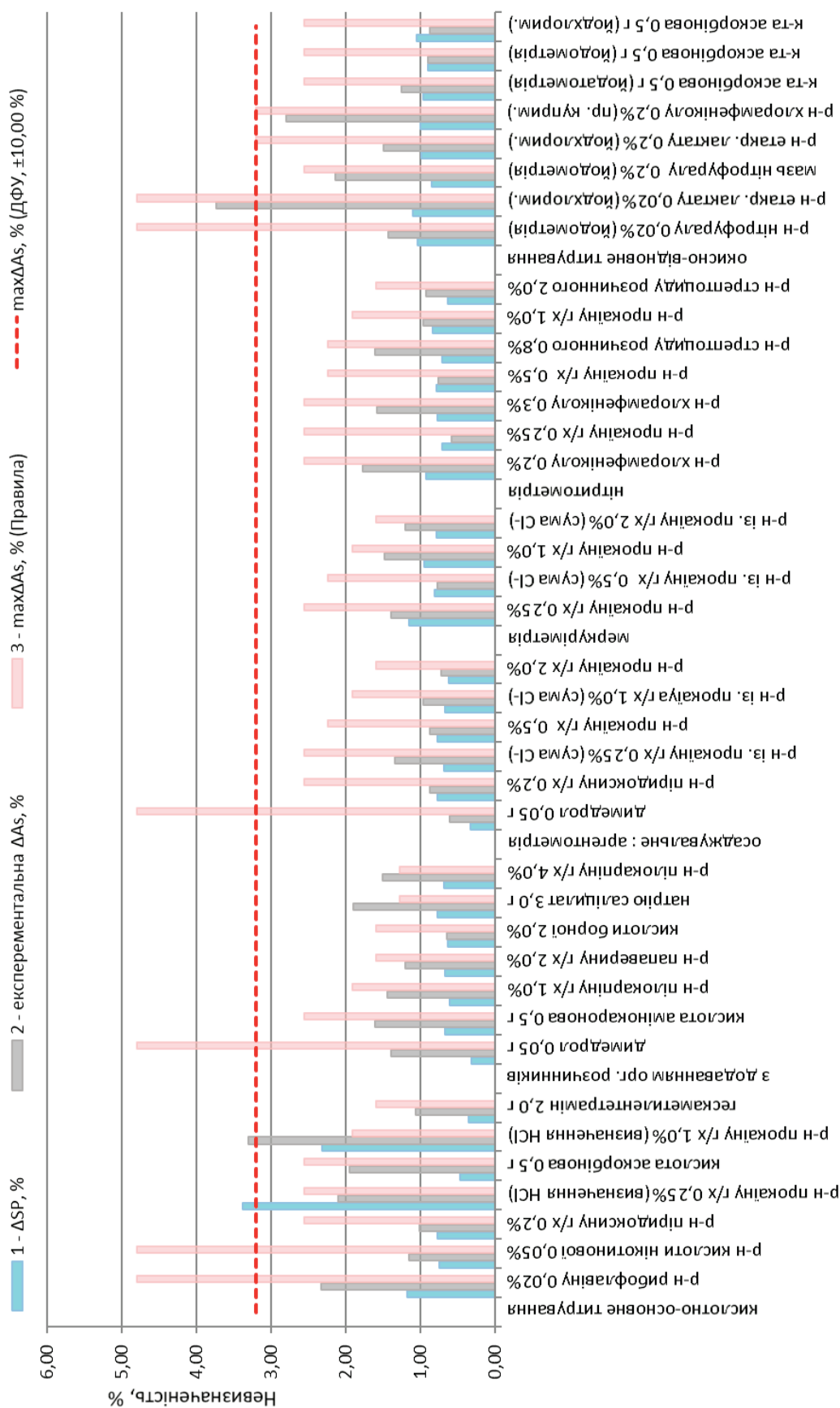


Рис. 3. Оцінка невизначеності результатів аналізу методик кількісного визначення різними титриметричними методами

У загальній монографії ДФУ 5.3.N.2. викладаються лише загальні принципи валідації методик для різноманітних аналітичних методів. Вибір аналітичних методик завжди здійснюється в межах поставленого завдання і, як правило, обмежений умовами: кількість зразка, допустимий час аналізу, наявність аналітичного обладнання, необхідна точність аналізу та ін. Необхідні критерії прийнятності та процедуру проведення валідації розробляють для певних умов і конкретних методик з урахуванням їх специфіки. Тому можуть бути запропоновані різні підходи, які формально не суперечать вимогам ДФУ.

Тобто, відповідно до підходу виробника методика може вважатися валідованою, але відповідно до підходу контролюючого органу – ні. Тому, виходячи з загальних вимог, ДФУ рекомендує проводити процедури валідації аналітичних методик за стандартизованими процедурами, у межах яких сформовано критерії прийнятності валідаційних параметрів [2, 26].

Загальна схема експерименту з валідації методик планується з використанням 9 точок концентрації аналіту, розподілених рівномірно з кроком 5,0% у межах діапазону застосування методики, наприклад, у разі випробування на кількісний вміст АФІ, від 80,00% до 120,00%. Визначення модельного зразка кожного концентраційного розведення проводять тричі. Всього отримується  $9 \cdot 3 = 27$  визначень, які й застосовують при розрахунку та оцінюванні лінійності, прецизійності та правильності методики [27, 28].

У загальній монографії 5.3.N.2. наведено вимоги до валідації аналітичних випробувань та описано процедури, застосовувані для валідації методик і випробувань, з урахуванням застосовуваного аналітичного методу [2]. Категорії ЛЗВА, які підлягають хімічному контролю, при проведенні контролю якості вимагають проведення валідації для випробувань на ідентифікацію та кількісних випробувань для визначення діючих компонентів, що входять до складу [20].

Враховуючи вищезазначені особливості внутрішньоаптечного контролю ЛЗВА, було розроблено стандартизовану процедуру валідації методик кількісного визначення з мінімальним обсягом експерименту [23]. Стандартизовану процедуру було розроблено відповідно до прийнятої наукової практики та сучасних рекомендації щодо аналітичної валідації згідно з документами ІСН Q2 «Керівництво щодо валідації аналітичних процедур», доповненням ІСН Q2(R1) «Валідація аналітичних процедур: керівництво та методологія» та вимогам ЄФ-ДФУ. [2, 5, 29].

Методологія розробленої стандартизованої процедури цілком відповідає формату стандартизованої процедури, рекомендованої ДФУ для ЛЗ промислового виробництва, й базується на концепції невизначеності. Стандартизована процедура пропонує схему організації та обсяг експерименту, враховуючи завдання та особливості випробування на кількісний вміст ЛЗВА.

На рис. 1, 2 та 3 наведено графічну оцінку експериментально одержаних результатів аналізу методики для кожної випробовуваної ЛФ. По осі x позначено перелік ЛЗВА, які використовували при дослідженні параметрів методик кількісного визначення. По осі y в % наведено прогноз повної невизначеності аналізу, експериментально одержаний довірчий інтервал кожної з методик (практична невизначеність), критичне значення максимально припустимої невизначеності результатів аналізу відповідно до Наказу і ДФУ. Результати експериментальних досліджень доводять, що допуски вмісту окремих інгредієнтів відповідно до Наказу не завжди доцільні: інколи занижені (коректно провести аналіз не можливо), інколи завищені (достовірно визначитися з якістю ЛЗ не можливо). Тому при формуванні допусків вмісту було обрано підхід ДФУ, тобто допуски вмісту на рівні  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$  [30].

Загальна схема розробленої процедури експерименту: при визначенні лінійності застосовують 5 точок концентрації по 3 повтори кожна, не менш 15 визначень, прецизійність та правильність оцінюють одночасно. Заздалегідь запланований дизайн експерименту за допомогою статистичної оцінки дає змогу в межах зазначеного обсягу експерименту визначитися з критеріями валідаційних характеристик. Порівняння критеріїв валідаційних характеристик за різними схемами та обсягом експерименту наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Критерії валідаційних параметрів за різними схемами експерименту**

Схема експерименту	5 точок концентрації по 3 повтори (15 визначень)			9 точок концентрації по 3 повтори (27 визначень)	
Діапазон D, крок, RSD,%	D = 80–120, крок конц.= 10%, $s_y = 14,64$		D = 70–130, крок конц.= 15%, $s_y = 21,96$	D = 80–120, крок конц.= 5%, $s_y = 13,69$	
<i>Критерії прийнятності валідаційних параметрів</i>					
B,%	± 5	± 10	± 15	± 5	± 10
max $\Delta_{As}$ ,%	1,60	3,2	4,80	1,60	3,2
max $\delta$ , %	0,51	1,02	1,54	0,51	1,02
min $s_p$ , %	0,9	1,69	2,71	0,9	1,69
min r	0,9981	0,9924	0,9924	0,9981	0,9924
max a,%	2,56	5,12	5,12	2,56	5,12

Результати порівняльної оцінки критеріїв прийнятності валідаційних параметрів у діапазоні застосування від 80,00% до 120,00% для обох схем експерименту відрізняються лише за показником  $s_y$  (%), який відноситься до параметрів лінійної залежності. Стандартне відхилення  $s_y$  (%) визначається концентраціями, що досліджуються, та кількістю варіант, використовуваними при визначенні [2].

Стосовно діапазону застосування методик аналізу для ЛЗ промислового виготовлення гарантом якості технології виготовлення є кваліфікація технологічного обладнання та валідація технології, що дає змогу встановити межі вмісту діючих речовин на рівні ± 5% та для деяких (наприклад, гумка жувальна лікувальна (ГЖЛ)) ± 10%. Тому максимальний діапазон застосування методик аналізу для цієї категорії ЛЗ становить від 80% до 120% [2].

Враховуючи особливості виготовлення різних лікарських форм в аптеках, ця категорія ЛЗ має ширші допустимі межі вмісту діючих речовин (як правило, ± 10%), ніж готові ЛЗ (здебільшого ± 5%). Також, для порошоків при дозуванні менше 100 мг, відхилення у вмісті діючих речовин має становити ± 15% [20]. Тому для цієї категорії ЛЗВА пропонується застосовувати розширений діапазон застосування методик аналізу від 70% до 130% [23].

Стандартизовану процедуру валідації було розроблено та запропоновано нами раніше [23]. Апробацію цієї процедури для валідації методик кількісного визначення АФІ в ЛЗВА було проведено на значній кількості найменувань близько 50 ЛЗВА з використанням спектрофотометричного, фотоколориметричного, рефрактометричного та титриметричних методів [23, 31] (табл. 2).

Під час проведення експериментальних досліджень постало питання щодо застосування в ході аналізу стандартних зразків, що очікувано може призвести до зрощення проведення аналізу і, як наслідок, – виготовлення ЛЗ в аптеці. Зауважимо, що контроль якості ЛЗВА, спрямований на виявлення потенційної похибки персоналу, для методик застосовується підтверджувальний підхід. Як стандартні зразки доцільно використовувати РСЗ, тобто субстанції, що застосовували для виготовлення лікарської форми, за умови наявності сертифіката відповідності вимогами ДФУ.

**Експериментально одержані валідаційні характеристики методик аналізу з використанням різних аналітичних методів**

Лікарська форма	Експериментальні показники валідаційних параметрів (кількісне визначення)						Висновок*
	B, %	max $\Delta_{As}$ , %	max $\delta$ , %	min $s_0$ , %	min r	max a, %	
D = 80–120, крок = 10, $s_y = 14,64$							
Розчин піридоксину гідрохлориду 0,2%	± 10	0,54	0,54	0,31	0,9998	0,42	Відповідає
Розчин прокаїну гідрохлориду 0,25%	± 10	0,87	0,25	0,32	0,9993	1,65	Відповідає
Розчин прокаїну гідрохлориду 0,5%	± 10	1,47	0,69	0,75	0,9988	2,67	Відповідає
Розчин прокаїну гідрохлориду 1,00%	± 10	1,32	0,16	0,68	0,9990	3,02	Відповідає
Розчин пілокарпіну гідрохлориду 1,00%	± 10	1,14	0,50	0,59	0,9992	2,61	Відповідає
Розчин папаверину гідрохлориду 2,00%	± 10	1,31	0,72	0,34	0,9997	3,24	Відповідає
Мазь хлорамфеніколу 0,50%	± 10	3,12	1,24	0,95	0,9992	2,65	Відповідає
Мазь пілокарпіну гідрохлориду 1,00%	± 10	1,29	0,80	0,36	0,9997	1,44	Відповідає
Мазь пілокарпіну гідрохлориду 2,00%	± 10	2,09	1,16	0,24	0,9985	1,17	Відповідає
D = 70–130, крок = 15, $s_y = 21,96$							
Розчин етакридину лактату 0,02%	± 15	2,87	0,66	1,59	0,9976	1,77	Відповідає
Розчин етакридину лактату 0,05%	± 15	2,82	1,14	1,11	0,9990	3,95	Відповідає
Розчин хлорамфеніколу 0,01%	± 15	1,65	0,30	0,59	0,9997	3,53	Відповідає
Розчин хлорамфеніколу 0,02%	± 15	1,49	0,64	0,72	0,9996	1,73	Відповідає
Розчин хлорамфеніколу 0,10%	± 15	2,21	0,53	1,45	1,0002	1,57	Відповідає
Розчин рибофлавіну 0,02%	± 15	1,68	1,05	0,49	0,9998	2,40	Відповідає
Розчин кислоти нікотинової 0,05%	± 15	1,00	0,42	0,42	0,9998	1,05	Відповідає

Примітка: \* – висновок базується на порівнянні з критичними значеннями валідаційних параметрів.

Враховуючи, що ЛЗ виготовляють в аптеках невеликими серіями та вони мають короткий термін зберігання, рекомендується проводити валідаційні дослідження з мінімальним обсягом [23].

Всі ці зауваження враховано та наведено у проекті частини загальної монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках: валідація аналітичних методик і випробувань, сформованої наступним чином.

## ПРОЄКТ

### 1. Вступ

Положення цієї статті поширюються на всі методики контролю якості лікарських засобів (ЛЗ), виготовлених в аптеці, крім тих, що наведені у відповідних монографіях Державної фармакопеї України.

Загальні вимоги, що стосуються валідації аналітичних методик і випробувань, наведені в загальній монографії 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань».

Окремі монографії, нормативні документи та загальна монографія 5.3.N.2. доповнюють одна одну: окремі монографії та нормативні документи включають визначену технологію, обладнання, норми та нормативи виготовлення ЛЗ в аптеці, методи контролю, його якісні та кількісні показники, їх допустимі межі та інші вимоги, тоді як загальна монографія включає процедури та вимоги, застосовувані для валідації методик і випробувань залежно від їх типу і застосовуваного аналітичного методу.



## *2. Аналітичні випробування і методики, які підлягають валідації*

Методики, які вносяться до монографій ДФУ або технологічних інструкцій щодо ідентифікації та кількісного визначення АФІ (діючих речовин) для контролю якості, визначення стабільності, валідації технології.

### *3. Процедура валідації*

3.1. Перелік валідаційних характеристик, які треба розглядати при валідації методик цих випробувань, наведено у розділі 4 загальної монографії 5.3.N.2.

3.2. Обговорення та вимоги, як треба проводити дослідження валідаційних характеристик, наведено у розділі В загальної монографії 5.3.N.2.

3.3. Процедури та вимоги проведення валідації аналітичних методик залежно від застосовуваного методу аналізу наведено у розділі С загальної монографії 5.3.N.2. Наприклад, п. 1. Оптичне обертання (2.2.7); п. 2. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області спектра (2.2.25); п. 2.5. Рекомендації щодо проведення валідації методів об'ємного титрування; п. 5.1. Хроматографічні методи (2.2.27; 2.2.29; 2.2.28).

3.4. Рекомендації щодо формування критеріїв при проведенні валідації методик кількісного визначення наведено у розділі D загальної монографії 5.3.N.2.

### *4. Особливості проведення процедури валідації для ЛЗ, виготовлених в аптеках*

4.1. Загальні рекомендації з проведення експерименту з вивчення валідаційних характеристик та правила формування критеріїв прийнятності наведено у п. 2. розділ D загальної монографії 5.3.N.2. Але враховуючи, що ЛЗ виготовляють в аптеках невеликими серіями та вони мають короткий термін зберігання, рекомендується проводити валідаційні дослідження з мінімальним обсягом.

4.2. Для кількісних випробувань проводять одночасне вивчення лінійності, правильності і прецизійності не менш ніж на 5 точках концентрації по 3 повтори кожна, рівномірно розподілені у межах діапазону застосування методики.

### *4.3. Діапазон застосування методики*

Враховуючи особливості виготовлення різних лікарських форм в аптеках, ця категорія ЛЗ має ширші допустимі межі вмісту діючих речовин (як правило,  $\pm 10\%$ ), ніж готові ЛЗ (здебільшого  $\pm 5\%$ ). Також, для порошків при дозуванні менше 100 мг відхилення у вмісті діючих речовин має становити  $\pm 15\%$ .

Мінімально допустимі діапазони застосування методик кількісного визначення залежно від нормування вмісту діючої речовини дорівнюють:

- якщо вміст  $\leq \pm 10\%$  від 80% до 120% від номінального вмісту;
- якщо вміст  $> \pm 10\%$  – від 70% до 130% від номінального вмісту.

### *4.4. Стандартні зразки*

Враховуючи, що контроль якості ЛЗ, виготовлених в аптеці, спрямований на виявлення потенційної похибки персоналу, для методик застосовується підтверджувальний підхід. Як стандартні зразки використовують РСЗ – субстанції, що застосовували для виготовлення лікарської форми, за умови наявності сертифіката відповідності вимогами ДФУ.

## *5. Приклад проведення експерименту і розрахунку критеріїв*

### *5.1. Лінійність, правильність і прецизійність*

Вивчення збіжності і правильності рекомендується проводити не менше як із 5 визначень/по три паралельних повтори (не менше 15 визначень), концентрації яких рівномірно розподілені в діапазоні застосування методики. Оскільки вивчення лінійності, правильності і прецизійності оцінюють із відношення «знайдено/введено» (у відсотках) і рекомендується проводити розрахунки в «нормалізованих» координатах, для порівняння застосовують стандартний зразок, концентрація якого близька до номінальної. Нижче подано результати розрахунку критичних значень для параметрів лінійності, прецизійності і правильності для таких випробувань (таблиця).

➤ *Кількісне визначення* (ЛЗ, виготовлені в аптеках) залежно від допусків вмісту. Діапазон методики 80–120%, досліджувані концентрації 80%, 90%, 100%, 110% і 120% (крок 10%)

➤ *Кількісне визначення* (ЛЗ, виготовлені в аптеках) залежно від допусків вмісту. Діапазон методики 70–130%, досліджувані концентрації 70%, 85%, 100%, 115% і 130% (крок 15%).

Таблиця

Випробування	Діапазон D, крок, RSD, %	B, %	max $\Delta_{As}$ , %	max $\delta$ , %	min $s_0$ , %	min r	max a, %
Кількісне визначення	D = 80–120, крок = 10, $s_y = 14.64$	$\pm 5$	1,60	0,51	0,90	0,9981	2,56
		$\pm 10$	3,20	1,02	1,69	0,9924	5,12
	D = 70–130, крок = 15, $s_y = 21.96$	$\pm 15$	4,80	1,54	2,71	0,9924	5,12

## Висновки

1. Розроблено стандартизовану процедуру валідації методик кількісного визначення лікарських засобів, виготовлених в аптеках. При формуванні допусків вмісту окремих інгредієнтів в аптечних лікарських формах було обрано підхід ДФУ, тобто обрано допуски вмісту на рівні  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$ .

2. За результатами узагальнення визначених раніше підходів та оцінки експериментальних досліджень із розробки та валідації методик для рутинного внутрішньоаптечного контролю якості ЛЗВА проведено обґрунтування та розробку фрагмента загальної монографії ДФУ «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» – «Валідація методик».

## Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках наукової теми «Розробка монографій Державної фармакопеї України для лікарських засобів, виготовлених в аптеках» (Номер державної реєстрації 0120U102430) за рахунок коштів Державного бюджету України, фінансування Міністерством охорони здоров'я України.

## Список використаної літератури

1. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – Вип. 32. – С. 294–307.
2. Державна фармакопея України: в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків, 2015. – Т. 1. – С. 910.
3. Palma E., Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy // Int. J. Pharm. Compd. – 2014. – V. 18, N 5. – P. 358–364. PMID: 25577883.
4. Yaniv A. W., Orsborn A., Bonkowski J. J et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTEC/Achemo users // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2017. – V. 74 (1). – P. e40–e46. <https://doi.org/10.2146/ajhp151027>. PMID: 28007720
5. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg. – 2020. – 4370 p.
6. Jaccoulet E., Daniel T., Prognon P., Caudron E. Forced Degradation of Monoclonal Antibodies After Compounding: Impact on Routine Hospital Quality Control // J. Pharm. Sci. – 2019. – V. 108 (10). – P. 3252–3261. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.06.004>
7. Sendra-Garcia A., Martinez-Gomez M. A., Albert-Mari A. et al. Quantitative and qualitative control of antineoplastic preparations: Gravimetry versus HPLC // J. Oncol. Pharm. Pract. – 2019. – V. 25, N 5 – P. 1204–1216.
8. Allen L. V. Jr. Basics of Compounding: Excipients Used in Nonsterile Compounding, Part 7: Compounding with Surfactants // Int. J. Pharm. Compd. – 2020. – V. 24 (5). – P. 388–395. PMID: 32886637
9. Guichard N., Rudaz S., Bonnabry P., Fleury-Souverain S. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units // J. Pharm. Biom. Anal. – 2019. – V. 172. – P. 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.04.042>
10. Sabatini L., Paolucci D., Marinelli F. et al. Microbiological validation of a robot for the sterile compounding of injectable non-hazardous medications in a hospital environment // Eur. J. Hosp. Pharm. – 2020. – V. 27 (e1). – P. e63–e68.

11. *Євтіфєєва О. А.* Аналітичний огляд системи забезпечення якості екстемпоральних лікарських засобів у розвинутих країнах світу // Вісн. фармації. – 2013. – № 1 (73). – С. 9–18.
12. *Melnyk H., Yarnykh T., Buryak M.* Pharmacopoeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies // EUREKA: Health Sciences. – 2021. – N 4. – P. 87–93. <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001971>
13. *Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA).* – Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2011. – 1845 p.
14. *Mekkes J. R.* Dermatologist // Amsterdam: AMC. – URL: <https://www.huidziekten.nl/formularium/magistraal/magistraal.htm>
15. *British National Formulary 81 / British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society* [Електронний ресурс]. – London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2021. – 1773 p.
16. *USP Compounding Compendium / The United States Pharmacopoeial Convention.* – Rockville, 2018. – 693 p.
17. *Pharmacopée Française, XI ed.* – 2016. – URL: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopée-francaise-Substances-d-origine-vegetale>
18. *US Pharmacopoeia 43 – National Formulary 38.* Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, 2019. – URL: [https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&referer=brief\\_results](https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&referer=brief_results)
19. *The Japanese Pharmacopoeia the 17th., 2016.* – URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
20. *Державна фармакопея України: в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».* 2-е вид. – Харків, 2014. – Т. 3. – С. 697.
21. *Самборський О. С.* Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном // Фармац. часопис. – 2018. – № 1. – С. 102–114.
22. *Немченко А. С., Царьова К. О., Хоменко В. М.* Аналіз сучасного стану та проблем аптечного виготовлення ліків в Україні // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 29–38. <http://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.03>
23. *Євтіфєєва О. А.* Стандартизація підходів до оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів. Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2011. – 581 с.
24. *Наказ МОЗ України від 17. 10. 2012 р. № 812 (із змінами та доповненнями) «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text>
25. *Наказ МОЗ України від 01. 07. 2015 р. № 398 (із змінами та доповненнями) «Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптеках»* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html)
26. *Гризодуб А. И.* Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. – Харьков: ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. – 396 с.
27. *Гризодуб О. І., Євтіфєєва О. А., Проскурина К. І., Безумова Е. В.* Стандартизована процедура валидації спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських засобів у варіанті методу показника поглинання. Повідомлення 1 // Фармаком. – 2014. – № 1. – С. 29–39.
28. *Гризодуб О. І., Євтіфєєва О. А., Проскурина К. І., Безумова Е. В.* Стандартизована процедура валидації спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських засобів у варіанті методу показника поглинання. Повідомлення 2. // Фармаком. – 2014. – № 2. – С. 45–54.
29. *Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1).* Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – 2005. – 19 p.
30. *Volovyk N., Leontiev D., Petrus V., Gryzodub O. et al.* Development of an advanced strategy on the assay method transfer // *ScienceRise: Pharmac. Sci.* – 2021. – N 6 (28). – P. 56–67. <https://doi.org/10.15587/2519-4852/2020/221721>
31. *Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A.* Validation of analytical method for determination of furosemide in extemporaneous syrup // *Мед. клін. хімія.* – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 5.

## References

1. *Polovko N. P., Zuykina E. V.* Stan ekstemporalnoyi retseptury Ukrayiny ta problemy sohodennya // *Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka.* – 2018. – Vyp. 32. – S. 294–307.
2. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakostilikarskykh zasobiv».* 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – Т. 1. – 910 s.
3. *Palma E., Bufarini C.* Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2014. – V. 18, N 5. – P. 358–364. PMID: 25577883
4. *Yaniv A. W., Orsborn A., Bonkowski J. J. et al.* Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECaChemo users // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2017. – V. 74 (1). – P. e40–e46. <https://doi.org/10.2146/ajhp151027>. PMID: 28007720
5. *European Pharmacopoeia.* European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg. – 2020. – 4370 p.

6. Jaccoulet E., Daniel T., Prognon P., Caudron E. Forced Degradation of Monoclonal Antibodies After Compounding: Impact on Routine Hospital Quality Control // *J. Pharm. Sci.* – 2019. – V. 108 (10). – P. 3252–3261. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.06.004>
7. Sendra-Garcia A., Martinez-Gomez M. A., Albert-Mari A. et al. Quantitative and qualitative control of antineoplastic preparations: Gravimetry versus HPLC // *J. Oncol. Pharm. Pract.* – 2019. – V. 25, N 5 – P. 1204–1216.
8. Allen L. V. Jr. Basics of Compounding: Excipients Used in Nonsterile Compounding, Part 7: Compounding with Surfactants // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2020. – V. 24 (5). – P. 388–395. PMID: 32886637
9. Guichard N., Rudaz S., Bonnabry P., Fleury-Souverain S. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units // *J. Pharm. Biom. Anal.* – 2019. – V. 172. – P. 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.04.042>
10. Sabatini L., Paolucci D., Marinelli F. et al. Microbiological validation of a robot for the sterile compounding of injectable non-hazardous medications in a hospital environment // *Eur. J. Hosp. Pharm.* – 2020. – V. 27 (e1). – P. e63–e68.
11. Yevtifeyeva O. A. Analitichnyi ohliad systemy zabezpechennya yakosti ekstemporalnykh likarskykh zasobiv u rozvynutykh krainakh svitu // *Visn. Farmatsii.* – 2013. – № 1 (73). – S. 9–18.
12. Melnyk H., Yarnykh T., Buryak M. Pharmacopeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies // *EUREKA: Health Sciences.* – 2021. – N 4. – P. 87–93. <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001971>
13. Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA). – Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2011. – 1845 p.
14. Mekkes J. R. Dermatologist // Amsterdam: AMC. – URL: <https://www.huidziekten.nl/formularium/magistraal/magistraal.htm>
15. British National Formulary 81 / British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society [Електронний ресурс]. – London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2021. – 1773 p.
16. USP Compounding Compendium / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville, 2018. – 693 p.
17. Pharmacopoe Française, XI ed. – 2016. – URL: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopoe-francaise-Substances-d-origine-vegetale>
18. US Pharmacopoeia 43 – National Formulary 38. – Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2019. – URL: [https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&referer=brief\\_results](https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&referer=brief_results)
19. The Japanese Pharmacopoeia the 17th., 2016. – URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
20. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakostilikarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 697 s.
21. Samborskyj O. S. Doslidzhennya mozhlyvostej ekstemporalnogo vygotovlennya v Ukraini ta za kordonom // *Farmats. chasopys.* – 2018. – № 1. – S. 102–114.
22. Nemchenko A. S., Czarova K. O., Xomenko V. M. Analiz suchasnogo stanu ta problem aptechnogo vygotovlennya likiv v Ukraini // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 3. – S. 29–38. <http://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.03>
23. Yevtifeyeva O. A. Standartyzaciya pidxodiv do ocinky` yakosti ekstemporalnykh likarskykh zasobiv. Dys. ... d-ra farm. nauk. – Xarkiv, 2011. – 581 s.
24. Nakaz MOZ Ukrainy` vid 17. 10. 2012 r. № 812 (iz zminamy` ta dopovnennyamy`) «Pro zatverdzhennya Pravyla vyrobnyctva (vy`gotovlennya) ta kontrolyu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh» [Elektronnyj resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text>
25. Nakaz MOZ Ukrainy` vid 01. 07. 2015 r. № 398 (iz zminamy` ta dopovnennyamy`) «Pro zatverdzhennya dokumentiv z pytan` vygotovlennya likarskykh zasobiv v umovax aptekakh» [Elektronnyj resurs]. – Rezhym dostupu: [http://search.ligazakon.ua/1\\_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html](http://search.ligazakon.ua/1_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html)
26. Gryzodub A. I. Standartyzovannye procedury valydyacyy` metody kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv – Xarkov: GP «Ukrainskyj nauchnyj farmakopeynij tsentr kachestva lekarstvennykh sredstv», 2016. – 396 s.
27. Gryzodub O. I., Yevtifeyeva O. A., Proskuryna K. I., Bezumova E. V. Standartyzovana procedura validaciyi spektrofotometrychnykh metodyk kilkisnogo vyznachennya likarskykh zasobiv u varianti metodu pokaznyka poglynnannya. Povidomlennya 1 // *Farmakom.* – 2014. – № 1. – S. 29–39.
28. Gryzodub O. I., Yevtifeyeva O. A., Proskuryna K. I., Bezumova E. V. Standartyzovana procedura validaciyi spektrofotometrychnykh metodyk kilkisnogo vyznachennya likarskykh zasobiv u varianti metodu pokaznyka poglynnannya. Povidomlennya 2 // *Farmakom.* – 2014. – № 2. – S. 45–54.
29. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – 2005. – 19 p.
30. Volovyk N., Leontiev D., Petrus V., Gryzodub O. et al. Development of an advanced strategy on the assay method transfer // *ScienceRise: Pharmac. Sci.* – 2021. N 6 (28). – P. 56–67. <http://doi.org/10.15587/2519-4852/2020/221721>
31. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Validation of analytical method for determination of furosemide in extemporaneous syrup // *Med. klin. khimii.* – 2017. – T. 19, № 2. – S. 5.

Надійшла до редакції 25 листопада 2021 р.  
Прийнято до друку 29 листопада 2021 р.

О. А. Євтіфєєва (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>),

В. А. Георгіянц (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

#### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ: ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ (До впровадження розділу монографії ДФУ)

**Ключові слова:** лікарські засоби, виготовлені в аптеках, контроль якості, валідація аналітичних методик і випробувань

#### А Н О Т А Ц І Я

У більшості зарубіжних країн ліки, виготовлені у громадських та лікарняних аптеках, є важливим елементом фармацевтичного сектору, рецептура яких поширюється та розвивається з урахуванням потреб сьогодення. Правове регулювання обігу цих ліків підпорядковується загальним вимогам Національної фармакопеї та ЄФ до готових лікарських засобів, але здійснюється з врахуванням особливостей лікарських засобів, виготовлених в аптеках: індивідуального призначення, рецептури, виготовлення, контролю якості, реалізації.

В Україні у ДФУ є монографії на різні категорії лікарських засобів, виготовлених в аптеках. Але на сьогодні існує низка питань із забезпечення контролю їх якості, які потребують узгодженості з загальними вимогами до готових лікарських засобів.

Метою цієї роботи є узагальнення визначених раніше підходів та оцінка результатів їх використання в експериментальних дослідженнях із розробки та валідації методик для контролю якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках; обґрунтування та розробка фрагмента загальної монографії «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

У результаті критичного аналізу загальних вимог до валідації методик аналізу та специфіки лікарських засобів, виготовлених в аптеках було розроблено стандартизовану процедуру валідації. При формуванні допусків вмісту окремих інгредієнтів в аптечних лікарських формах було обрано підхід ДФУ, тобто обрано допуски вмісту на рівні  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$ .

Апробацію стандартизованої процедури для валідації методик кількісного визначення АФІ в лікарських засобах, виготовлених в аптеках було проведено на значній кількості найменувань (близько 50 лікарських засобів, виготовлених в аптеках) із використанням спектрофотометричного, фотоколориметричного, рефрактометричного та титриметричних методів аналізу. Дослідження проводили для різних категорій лікарських засобів, виготовлених в аптеках: розчини концентратів, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, лікарські засоби, виготовлені з готових лікарських засобів. Запропонована стандартизована процедура валідації аналітичних методик дає змогу проводити контроль якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках відповідно до вимог ДФУ та уникнути надмірних витрат.

На основі статистичного аналізу експериментальних даних було сформовано проєкт частини загальної монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках: валідація аналітичних методик і випробувань.

О. А. Евтифеева (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>),

В. А. Георгиянц (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>)

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИЗГОТОВЛЕННЫЕ В АПТЕКАХ: ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК И ИСПЫТАНИЙ (Ко внедрению раздела монографии ГФУ)

**Ключевые слова:** лекарственные средства, изготовленные в аптеках, контроль качества, валідація аналітических методик и испытаний

#### А Н Н О Т А Ц И Я

В большинстве зарубежных стран лекарства, изготовленные в гражданских и больничных аптеках, являются важным элементом фармацевтического сектора, рецептура которых распространяется и развивается с учетом современных потребностей. Правовое регулирование обращения этой категории лекарств подчиняется общим требованиям Национальной фармакопеи и ЕФ к готовым лекарственным средствам, но осуществляется с учетом особенностей лекарственных средств «extempore»: индивидуального назначения, рецептуры, изготовления, контроля качества, реализации.

В Украине в ГФУ есть монографии на разные категории лекарств, изготовленных в аптеке. Но на сегодняшний день существует ряд вопросов по обеспечению контроля качества этих препаратов, требующих согласованности с общими требованиями к готовым лекарственным средствам.

Целью этой работы является обобщение определенных ранее подходов и оценка результатов их использования в экспериментальных исследованиях по разработке и валидации методик контроля качества лекарств, изготовленных в аптеках; обоснование и разработка фрагмента общей монографии «Лекарственные средства, изготовленные в аптеках» ГФУ.

В результате критического анализа общих требований к валидации методик анализа и специфике лекарственных средств, изготовленных в аптеке, была разработана стандартизованная процедура валидации. При формировании допусков содержания отдельных ингредиентов в аптечных лекарственных формах был выбран подход ГФУ, то есть выбраны допуски содержания на уровне  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$ .

Апробация стандартизированной процедуры для валидации методик количественного определения АФИ в лекарственных средствах, изготовленных в аптеках, была проведена на значительном количестве наименований (около 50 лекарственных средств) с использованием спектрофотометрического, фотоколориметрического, рефрактометрического и титриметрических методов анализа. Исследования проводили для разных категорий: растворы концентратов, полуфабрикаты, лекарственные средства, изготовленные про запас, лекарственные средства, изготовленные из готовых лекарственных средств.

Предложенная стандартизированная процедура валидации аналитических методик позволяет производить контроль качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке, в соответствии с требованиями ГФУ и избежать чрезмерных затрат.

На основе статистического анализа экспериментальных данных был сформирован проект фрагмента общей монографии на лекарственные средства, изготовленные в аптеках: валидация аналитических методик и испытаний.

O. A. Yevtifieieva (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>)

V. A. Georgiyants (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

MEDICINES MANUFACTURED IN PHARMACIES: FEATURES OF VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS AND TESTS (Prior to the introduction of the monograph section of the SPU)

**Key words:** medicines manufactured in pharmacies (compounding medicines preparation), quality control, validation of analytical methods and tests

#### ABSTRACT

In most foreign countries, compounding medicines preparation are an important element of the pharmaceutical sector, the formulation of which is being distributed and developed taking into account the needs of today. Legal regulation of the circulation of these drugs is subject to the general requirements of the National Pharmacopoeia and the EuPh to SPhU but is carried out taking into account the characteristics of compounding medicines preparation: individual purpose, formulation, manufacture, quality control and implementation.

In Ukraine, SPhU has monographs on various categories of compounding medicines preparation. But today there are some issues to ensure the quality control of compounding medicines preparation, which need to be consistent with the general requirements for medicines.

The purpose of this work is to generalize the previously defined approaches and evaluate the results of their use in experimental studies on the development and validation of methods for quality control of compounding medicines preparation; substantiation and development of a fragment of the general monograph «Compounding medicines preparation» of SPhU.

As a result of a critical analysis of the general requirements for validation of analysis methods and specifics of compounding medicines preparation, a standardized validation procedure was developed. When forming the tolerances of the content of individual ingredients in pharmaceutical dosage forms, the SPhU approach was chosen, that is the tolerances of the content at the level of  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$  were chosen.

Approbation of the standardized procedure for validation of methods for the quantitative determination of API in drugs manufactured in pharmacies was carried out on a significant number of names of about 50 compounding medicines preparation using spectrophotometric, photocolometric, refractometric and titrimetric methods of analysis. Studies have been conducted for different categories of drugs: concentrate solutions, semi-finished products, drugs made in stock, drugs made from finished drugs.

The proposed standardized procedure for validation of analytical methods allows controlling of the quality of compounding medicines preparation in accordance with the requirements of the SPhU and avoids excessive costs.

Based on the statistical analysis of experimental data, a draft part of the general monograph on compounding medicines preparation was formed: validation of analytical methods and tests.

*Електронна адреса для листування з авторами: [yevtifieieva.ol@nuph.edu.ua](mailto:yevtifieieva.ol@nuph.edu.ua)*

*(Євтіфєєва О. А.),*

*[vgeor@ukr.net](mailto:vgeor@ukr.net)*

*(Георгіянц В. А.)*