

УДК 615.07

В.П. Георгиевский

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В УКРАИНЕ

Рассмотрены вопросы современного развития фармацевтического анализа в Украине. Выделены и обсуждены его основные направления.

Развитие украинской фармацевтической промышленности характеризуется следующими особенностями: предприятия разрабатывают и производят в основном препараты-джинерики (generic drugs) — лекарственные средства (ЛС), на которые истек срок патентной защиты; предприятия переходят на требования надлежащей производственной практики (GMP), что требует создания необходимой документальной базы.

В соответствии с этим можно выделить следующие основные направления развития отечественного фармацевтического анализа: развитие новых методов и усовершенствование существующих; аналитическое обеспечение технологических исследований; стандартизация и валидация методик контроля качества ЛС; создание национальной системы стандартных образцов ЛС; создание национальной системы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС; оценка воспроизводимости различных методов в разных лабораториях; контроль фальсифицированных ЛС; развитие государственной фармакопеи Украины.

Развитие новых методов и усовершенствование существующих

Данное направление, которое длительное время было основным в отечественном фармацевтическом анализе, теряет свою актуальность в связи с массовым переходом предприятий на производство препаратов-джинериков (обычно однокомпонентных). Методики анализа последних, как правило, описаны в фармакопеях, поэтому необходимость в разработке новых методик (не говоря уже о методах) возникает достаточно редко. В тех случаях, когда такая необходимость есть (растительные и многокомпонентные препараты), обычно разрабатываются спектрофотометрические или селективные хроматографические методики.

Если для контроля качества ЛС необходимости в разработке новых методов обычно не возникает, то для контроля технологических операций это является достаточно актуальной проблемой. В качестве примера можно привести разработку кинетических методов в спектрофотометрическом и хемилюминесцентном вариантах, основанных на использовании пероксидных производных карбоновых кислот [1]. Разработанная на этой основе хемилюминесцентная методика контроля скрытой крови при предстерилизационной очистке изделий медицинского назначения широко применяется в медицинской практике [2]. Данный метод перспективен и для контроля технологических процессов, в частности, при отмывке оборудования.

Достаточно интересным направлением фармацевтического анализа является разработка электродов, селективных к конкретным лекарственным веществам. Это позволяет существенно ускорить и упростить анализ как ЛС, так и в токсикологической химии [3, 4].

Традиционным является поиск новых, более чувствительных цветореагентов для спектрофотометрического анализа ЛС [5]. Они могут быть полезны при групповом анализе растительных препаратов, при контроле экстенпоральных ЛС.

Многоволновая спектрофотометрия. Для количественного определения многокомпонентных ЛС был предложен вариант многоволновой спектрофотометрии — модифицированный метод наименьших квадратов [6], который имеет общее значение. Он основан на двух идеях — использовании информационных коэффициентов и нормализованных координат. Информационный коэффициент Каца–Розкина [7] (r_{ij}) — это доля оптической плотности j -го компонента смеси при i -й длине волны в оптической плотности стандартного раствора номинального состава.

© В.П. Георгиевский, 2005

Нормализованные координаты [6, 8]:

$$X_j = \frac{C_j}{C^{st}}; \quad Y_i = \frac{A_{ij}}{A_{ij}^{st}}, \quad (1)$$

где C — концентрация; A — аналитический сигнал (оптическая плотность); индекс st указывает на стандартный раствор.

Основное уравнение многоволновой спектрофотометрии в нормализованных координатах имеет вид [6]:

$$Y_i = \sum_{j=1}^m r_{ij} X_j, \quad i = 1 \dots n. \quad (2)$$

Уравнение (2) решается обычным методом наименьших квадратов:

$$X_k = \sum_{i=1}^n a_{ki}^{MMHK} \cdot d_i, \quad i = 1 \dots n; \quad (3)$$

$$a^{MMHK} = (r^T \cdot r)^{-1} \cdot r^T. \quad (4)$$

Ключевым моментом при этом было введение понятия коэффициента усиления спектрофотометрической погрешности многоволнового анализа по сравнению с обычной одноволновой спектрофотометрией [6, 8]:

$$K^{MMHK} = \sqrt{\sum_{j=1}^m (K_j^{MMHK})^2} = \sqrt{\sum_{i,j=1}^{m,n} (a_{ij}^{MMHK})^2}. \quad (5)$$

Введение данного коэффициента позволяет легко прогнозировать погрешности многоволновой методики, а следовательно, сразу делать вывод о ее корректности [9]. С использованием формализма ММНК были решены все основные теоретические проблемы многоволновой спектрофотометрии — выбор аналитических длин волн, прогноз погрешности и т.д. ММНК является самым надежным и точным методом многоволнового анализа при серийном контроле качества ЛС [9]. Многоволновая спектрофотометрия стала рутинным фармакопейным методом анализа и впервые была введена в Государственную фармакопею Украины [10]. Ни одна другая фармакопея мира этого сделать пока не смогла.

Количественный учет априорной информации. Количественное определение промышленных ЛС имеет свои особенности. В частности, известно, что концентрации анализируемых компонентов находятся в пределах допусков ($\pm B$),

вблизи некоторых номинальных значений, определяемых составом ЛС. То есть, в обозначениях соотношения (3) можно считать, что $X_i = 1$ с доверительным интервалом, равным B . Для количественного учета этой априорно известной информации удобным оказалось использование нормализованных координат в формализме ММНК [11]. При этом в уравнение (3) включаются m дополнительных уравнений $X_i = 1$ с весами, равными отношению спектрофотометрической погрешности и допусков содержания компонентов. Полученная расширенная система уравнений решается далее методом наименьших квадратов. Количественный учет априорной информации повышает точность многоволнового анализа, а также позволяет в соответствующих случаях проводить анализ недоопределенных систем, то есть систем, в которых число длин волн меньше числа компонентов. Данный подход применим и для других методов или их комбинации.

Жидкостная хроматография. Одной из важнейших проблем жидкостной хроматографии является стандартизация сорбентов, колонок и подвижных фаз (ПФ). Ее решение идет по двум основным направлениям — развитие теоретической базы и экспериментальные исследования фактической стандартности сорбентов.

Модель единого адсорбционного центра. Наиболее важными сорбентами в ВЭЖХ являются оксидные сорбенты (обычно силикагель) с привитыми органическими группами. Известно, что около половины поверхности оксидного сорбента остается незакрытой. На основании этого была теоретически обоснована модель единого адсорбционного центра (МЕАЦ), согласно которой хроматографируемая молекула адсорбируется одновременно на нескольких типах адсорбционных центров [12]. Эта модель приводит к уравнению, которое можно рассматривать как обобщенное уравнение Сочевинского, хотя оно и не переходит в него в бинарных ПФ:

$$R_M = \lg k' = a - \sum_{i=1}^n b_i \cdot \lg C_i, \quad (6)$$

где C_i — концентрации компонентов n -компонентной ПФ.

Многомерные плоскости, описываемые данным уравнением для разных соединений в одной и той же многокомпонентной фазе, пересекаются в одной точке. Данное уравнение выполняется на всех типах привитых и непривитых сорбентов в различных многокомпонентных ПФ, как в ВЭЖХ, так и в ТСХ. Коэффициенты

b_i имеют физический смысл парциальных элюирующих сил компонентов ПФ. Из этого уравнения следует (и это подтверждается экспериментом), что все компоненты многокомпонентной ПФ являются активными (хотя и в разной степени), и понятия "прямофазный" и "обращенофазный" сорбент носят условный характер. Коэффициенты b_i позволяют также количественно оценить вклад различных адсорбционных центров на поверхности сорбента в хроматографический процесс и открывают еще одно направление стандартизации сорбентов.

Концепция эффективной концентрации подвижной фазы. Предположив, что в бинарных ПФ 12 и 13 выполняются линейные зависимости Сочевинского:

$$\begin{aligned} R_M(12) &= a_2 - b_2 \cdot \lg C_2, \\ R_M(13) &= a_3 - b_3 \cdot \lg C_3, \end{aligned} \quad (7)$$

удерживание в трехкомпонентной ПФ 123 можно описать уравнением [13]:

$$R_M(123) = a_2 - b_2 \cdot \lg C_{эф}, \quad (8)$$

где эффективная концентрация трехкомпонентной ПФ $C_{эф}$ находится из соотношения:

$$C_{эф} = C_2 + 10^{(a_3 - a_2)/b_3} \cdot C_3^{(b_2/b_3)}. \quad (9)$$

Уравнения (8), (9) выполняются на всех типах сорбентов в условиях как ВЭЖХ, так и ТСХ. Они легко обобщаются на случай любого числа компонентов.

Концепция эффективной концентрации позволяет не только прогнозировать величины удерживания в многокомпонентных ПФ по данным бинарных ПФ, но и построить единый элюотропный ряд однокомпонентных и многокомпонентных ПФ.

Мицеллярная жидкостная хроматография. Этот новый вид хроматографии интенсивно развивается. Включение в хроматографический процесс еще одной фазы (мицеллы) открывает новые возможности для разделения сложных объектов [14]. Недавно для характеристики хроматографического процесса в мицеллярной жидкостной хроматографии (МЖК) предложена модель изменения микроокружения сорбата, которая связывает параметры удерживания с характеристиками мицеллообразования [15]. Данная модель экспериментально подтверждена при разделении антибиотиков ряда рубомицина [16] с мицеллярной подвижной фазой на основе додецилсульфата натрия, модифицированной 1-пентанолом или изопентанолом. При наличии трех эмпирических параметров модель

адекватно описывает экспериментальные данные в диапазоне концентрации додецилсульфата натрия 0.025—0.25 моль/л, объемной доли спирта — 0.5—2.5-3 %. МЖК широко применяется в анализе ЛС [14, 16], позволяя разрабатывать методики определения с улучшенными метрологическими характеристиками (повышение чувствительности и селективности, сокращение трудоемкости и длительности анализа, снижение стоимости и токсичности реагентов). Данный метод уже введен в примерно 5 % монографий ведущих фармакопей [14]. Широкое введение его в фармакопеи сдерживают трудности со стандартизацией. Можно ожидать, что в скором времени МЖК станет рутинным методом хроматографического фармацевтического анализа.

Экспериментальные исследования фактической стандартности ТСХ-пластинок. Используемые для фармакопейного анализа ТСХ-пластины должны отвечать требованиям Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), гармонизованной с Европейской фармакопеей. Учитывая важность этого вопроса, были проведены обширные исследования всех типов ТСХ-пластин, имеющихся на рынке Украины, на соответствие ГФУ. Наряду с важными практическими выводами о соответствии или несоответствии ГФУ было открыто новое явление неоднородности значений R_f в рамках одной пластины, требующее стандартизации [17].

Данные пластинки соответствуют требованиям ГФУ, но, очевидно, не пригодны для фармакопейного анализа. Поэтому в дополнение 1 г ГФУ был введен дополнительный тест на однородность значений R_f в рамках одной пластинки [18].

Аналитическое обеспечение технологических исследований

Высвобождение in vitro из мазей и суппозиторий. Одним из важных вопросов аналитического обеспечения технологических исследований является исследование высвобождения из ЛС in vitro. Данные исследования особенно важны для суспензионных мазей и суппозиторий. На большом экспериментальном материале была обоснована и экспериментально подтверждена модель высвобождения из мазей и суппозиторий, учитывающая время (t) высвобождения и толщину (L) изучаемого слоя [19]:

$$G = 100 \cdot \{\exp(-k_1 L)\} \cdot \{1 - \exp(-k_2 t)\}. \quad (10)$$

Было установлено, что при исследованиях in vitro толщина слоя препарата должна быть

не более 5 мкм. В последующем исследовании показали, что существует некоторое критическое значение суспендированных частиц, ниже которого дальнейшее измельчение уже не приводит к росту высвобождения. Оно было одинаковым (60—90 мкм) для разных типов основ и суспендируемых веществ [20]; это свидетельствует о его общем значении, что необходимо учитывать при разработке суспензионных мазей и суппозиториев.

Контроль остаточных растворителей в субстанциях. Одним из важных аспектов аналитического обеспечения технологических исследований является контроль качества исходных субстанций, которые в Украину, в основном, импортируются, и, в частности, анализ содержания летучих растворителей. Поэтому в Украине еще в 1996 году была разработана и введена в действие общая статья Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) "Летучие органические примеси" [21], которая впервые в мире контролировала 25 органических растворителей. С последующим усовершенствованием [22] и гармонизацией с появившейся в 2002 году общей статьей Европейской фармакопеи она была введена в текущие издания ГФУ [23] и позволила существенно повысить качество субстанций (например, выявить четыреххлористый углерод во фреонах [24]).

Контроль и валидация технологического процесса. Выяснение причин появления механических включений — одна из важных проблем производства парентеральных лекарственных средств и его валидации. Было показано [25], что для водорастворимых гидрохлоридов гидрофобных органических оснований в процессе термической стерилизации в некоторых случаях реализуется новый механизм выщелачивания стекла в кислых средах с образованием механических включений кремниевой кислоты. При осуществлении контроля и валидации производства лиофилизированных парентеральных ЛС необходимо определить содержание воды, поскольку эти вещества обычно очень гигроскопичны и набирают влагу при вскрытии флаконов. Поэтому был разработан газохроматографический способ анализа воды в закупоренных флаконах лиофилизированного порошка винкристина для инъекций, который позволяет избежать эти затруднения [26].

Стандартизация и валидация методик контроля качества ЛС

Это — очень важная проблема для промышленных предприятий в связи с переходом их

на требования GMP. Он также неразрывно связан с созданием национальной системы стандартных образцов, национальной системы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС и разработкой ГФУ. Основные принципы валидации методик контроля качества ЛС описаны в общей статье ГФУ [27], которая гармонизована с соответствующим Руководством Европейской фармакопеи. Однако в ГФУ описаны лишь общие принципы, а необходимые критерии пригодности отсутствуют. Поэтому значительное внимание в последнее время уделяется разработке критериев линейности, точности и правильности методик, которые бы учитывали специфику ЛС [28, 29].

Основным подходом при решении данных вопросов является систематическое применение принципа незначимости: доверительный интервал Δ_2 — незначим по сравнению с доверительным интервалом Δ_1 на уровне 95 %, если выполняется соотношение [28]:

$$\Delta_2 \leq 0.32 \cdot \Delta_1. \quad (11)$$

Другой важный принцип — использование нормализованных координат [6, 8], что позволяет стандартизовать валидацию методик контроля качества ЛС. Третий — введение понятий "доказывающего" и "подтверждающего" подходов при контроле качества ЛС [28], а также понятия практической незначимости систематической погрешности, которая может быть значимой статистически, но незначимой практически для решения поставленной задачи [8]. Четвертый — при проведении валидации методик анализа ЛС обязателен прогноз неопределенности методики, поскольку сам по себе эксперимент не может дать ответ на пригодность методики в других лабораториях. При этом прогноз неопределенности пробоподготовки должен соответствовать фармакопейным требованиям к погрешности аналитической посуды и приборов [9, 27—29]. Необходимые рекомендации по критериям введены в ГФУ [27].

Применение разработанного подхода позволяет увязать требования (которые различаются для субстанций и готовых ЛС) к точности методики количественного определения с допусками содержания анализируемого компонента по спецификации [28, 29], а также обосновать критерии приемлемости метрологических характеристик линейной зависимости, точности и правильности методик [29]. Данный подход оказался удобным и при проверке пригодности методик контроля микробиологической чистоты ЛС [30].

В фармацевтическом анализе обычным является параллельное количественное определение большого числа образцов (например, в тестах "растворение" — до 12 образцов, "однородность содержания" — до 30). Если такое определение проводить по той же схеме, что и для одного образца (по 5—6 параллельных для образца и стандарта), то хроматографический анализ может длиться несколько суток. За это время могут существенно измениться характеристики колонки и разложиться образцы, что делает анализ практически невозможным. Поэтому важно разработать метрологически обоснованные схемы уменьшения количества параллельных определений. Такие схемы, основанные на соотношении (11), были разработаны и позволяют в несколько раз сократить объем эксперимента [31, 32].

Создание национальной системы стандартных образцов ЛС

Стандартные образцы (СО) ЛС — основа фармацевтического анализа. Без них, в частности, невозможно функционирование ГФУ. Проблема является очень острой для Украины, поскольку к моменту обретения независимости она не располагала собственной системой СО ЛС. Другой особенностью является отсутствие в Украине достаточного количества аккредитованных лабораторий контроля качества ЛС, что не позволяет применить для аттестации СО межлабораторный эксперимент, как это делается в других фармакопеях. Кроме того, исследования показали [32], что результаты таких экспериментов могут быть достаточно спорными. Поэтому был разработан подход к аттестации СО, который основывается на принципе незначимости (11) и учитывает особенности ЛС. Данный подход позволяет решить все основные теоретические и практические вопросы аттестации СО — требования к неопределенности приписного значения, однородности СО, стабильности и т.д. [33—35]. На основании его были разработаны и введены в практику более 200 фармакопейных СО.

Другой важной проблемой была разработка системы рабочих СО образцов предприятий, которая вообще отсутствовала в бывшем СССР. Такая система была создана с использованием подходов, разработанных при аттестации фармакопейных СО.

Таким образом, сегодня можно утверждать, что национальная система СО в Украине, в основном, создана.

Создание национальной системы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС

Создание такой системы является обязательным условием функционирования системы государственного контроля качества ЛС. Основная задача программ профессионального тестирования (ППТ) лабораторий в данном случае — это не аттестация на проведение аналитических работ вообще, а именно на предмет контроля качества ЛС в системе государственной инспекции по контролю за качеством ЛС, а он имеет свои особенности. В частности, методика анализа здесь не выбирается лабораторией, а должна строго соответствовать аналитической нормативной документации (АНД). Точность анализа задается допусками содержания по АНД и должна быть такой, чтобы не сказываться на выводах о качестве продукции в разных лабораториях. Поэтому требования к результатам участников ППТ определяются именно этими факторами. Еще одним важным аспектом является то, что в качестве тестовых образцов (ТО) целесообразно использовать промышленные образцы ЛС, поскольку именно по результатам анализа и аттестуются лаборатории [37]. Это приводит к значительным трудностям, связанным с принципиальной неоднородностью (по содержанию) таких образцов для дозированных ЛС.

При решении указанных выше задач опирались на опыт, полученный при аттестации СО, поскольку возникающие проблемы во многом сходны. Основным подходом здесь также является широкое использование принципа незначимости (11) [38]. Были сформулированы также требования к концентрации анализируемого компонента в твердых дозированных ЛС, выше которой эффекты неоднородности значимо не влияют на оценку результатов участников ППТ. Таким образом, впервые в качестве ТО были аттестованы и успешно использованы при проведении ППТ промышленные таблетки кальция глюконата [39].

К настоящему времени проведено уже четыре раунда ППТ, в которых принимали участие около 60 разных лабораторий, в том числе, более 10 зарубежных. Успех 3 и 4-го раундов позволяет говорить о создании национальной системы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС.

Оценка воспроизводимости различных методов в разных лабораториях

Данный вопрос неразрывно связан с ППТ,

поскольку опирается на результаты, полученные при их выполнении. На основе 3 и 4-го раундов ППТ был проведен метрологический анализ погрешностей с выделением различных факторов влияния для спектрофотометрического анализа [40], жидкостной хроматографии [41] и рефрактометрии [42]. Было установлено, что основной вклад в общую неопределенность результатов вносят не характеристики оборудования, а человеческий фактор, в частности, неопределенность пробоподготовки [40, 41].

Такие исследования проводились впервые и являются очень важными для оценки возможностей (по точности) всей государственной системы контроля качества ЛС в Украине, а также для принятия корректирующих действий с целью улучшения работы лабораторий контроля качества ЛС. Было показано, что точность выполнения методик ВЭЖХ в Украине, в целом, отвечает европейским нормам [41], но спектрофотометрический анализ требует существенного улучшения [40]. ППТ позволяют также оценить корректность допусков содержания в действующих АНД [40, 42] и уровень технологии производства ЛС, используемых в качестве ТО [43].

Контроль фальсифицированных ЛС

Одним из важных направлений фармацевтического анализа в Украине в последние годы является контроль фальсифицированных ЛС. Оно имеет два поднаправления — это разработка специфических методик анализа, позволяющих выявить фальсифицированные ЛС, и создание государственной системы мониторинга фальсифицированных ЛС. В качестве примера первого поднаправления можно привести борьбу с фальсификацией растительных масел. Были предложены два подхода с использованием жидкостной (ВЭЖХ) и газовой хроматографии (ГХ). В случае ВЭЖХ идентификация проводится по наличию конкретных изомерных триглицеридов [44], а в случае ГХ облепихового масла — по соотношению содержания конкретных жирных кислот, что позволило обнаружить значительное количество фальсификатов [45].

Формирование государственной системы мониторинга за фальсифицированными ЛС происходит в рамках создания ППТ. В качестве примера можно привести одновременный отбор и анализ во всех регионах Украины большого количества серий таблеток котримоксазола, что позволило оценить долю фальсификатов на рынке [46].

Развитие Государственной фармакопеи Украины

Государственная фармакопея Украины (ГФУ) — это основной нормативный документ фармацевтического анализа в Украине. Поэтому ее разработке уделялось первостепенное внимание. Согласно разработанной концепции [47], ГФУ гармонизована с Европейской фармакопеей (ЕФ). Каждая ее статья состоит из двух частей — европейской (перевод соответствующей статьи ЕФ) и национальной, которая учитывает особенности украинского рынка ЛС. Данная концепция, в целом, согласуется с концепцией фармакопеи Великобритании. Необходимость учета особенностей Украины привела к разработке чисто национальных статей ГФУ. Среди них можно отметить общие статьи: "Контроль летучих органических растворителей" [21—23] (в которой впервые, на то время, был введен обязательный контроль 25 органических растворителей в субстанциях и готовых ЛС), "Титрование в неводных растворителях" [47], "Субстанции" [47] (первая, на то время, общая статья среди мировых фармакопей, регламентирующая качество субстанций), "Статистическая обработка результатов химического эксперимента" (в которой впервые в фармакопеях статистическая обработка ЛС рассматривается в формализме функции нескольких случайных переменных) [48], а также многочисленные дополнения в национальных частях статей ГФУ.

Для обеспечения функционирования ГФУ была разработана Национальная система фармакопейных стандартных образцов.

Поскольку значительные различия в идеологии контроля качества растительных препаратов в Украине и Европейской фармакопее имеются, в последнее время большое внимание уделяется изучению состава отечественного растительного сырья [49].

Проведенные исследования позволили разработать и выпустить ГФУ и Дополнение 1 к ГФУ [47, 48], а также русский вариант ГФУ. Сегодня ГФУ, являясь единственной Национальной фармакопеей в странах СНГ, способствует переводу отечественных ЛС на европейские стандарты качества.

РЕЗЮМЕ. Розглянуті питання сучасного розвитку фармацевтичного аналізу в Україні. Виділено і обговорено основні його напрямки.

SUMMARY. Problems of pharmaceutical analysis development in Ukraine are considered, and its general lines are discussed.

1. Блажеєвський М.С. // Наукові основи розробки лікарських препаратів: матеріали наук. сесії Відділення хімії НАН України. -Харків: Основа, 1998. -С. 352—358.
2. Методики і рекомендації перевірки качества предстерилизационной очистки изделий при помощи ТС "ГЕМОТЕСТ-М". Основные нормативные документы по вопросам дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях. -Харьков: Светоч, 1998.
3. Болотов В.В., Зареченский М.А., Ткаченко В.Г. // Журн. орган. та фарм. хімії. -2003. -1, вип. 3-4. -С. 73—76.
4. Болотов В.В., Зареченский М.А., Клименко Л.Ю., Мороз В.П. // Вісн. фармації. -2005. -№ 1(41). -С. 19—22.
5. Васюк С.О. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики: Зб. наук. статей. -Запоріжжя: вид-во ЗДМУ, 2003. -Вип. X. -С. 13—14.
6. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Георгиевский В.П. // Журн. аналит. химии. -1984. -39, № 11. -С. 1987—1990.
7. Кац М.Д., Розкин М.Я. // Завод. лаборатория. -1972. -38, № 6. -С. 688—690.
8. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.Н., Поддужников Ю.В. // Фармаком. -2004. -№ 3. -С. 3—17.
9. Гризодуб А.И., Асмолова Н.Н., Левин М.Г., Георгиевский В.П. // Журн. аналит. химии. -1988. -43, № 8. -С. 1391—1396.
10. Державна Фармакопея України. 1 вид. 2.2.25. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях. -Харків: Ріпер, 2001. -С. 36—41. -Доп. 1. -Харків: Ріпер, 2004. -С. 1.
11. Гризодуб А.И., Поддужников Ю.В., Федюкина Н.В., Георгиевский В.П. // Журн. аналит. химии. -1993. -48, № 4. -С. 599—609.
12. Levin M.G., Grizodoub A.I., Asmolova N.N. et al. // Chromatographia. -1993. -37, № 9—10. -P. 517—524.
13. Levin M., Grizodoub A., Leontiev D., Gergievsky V. // Ibid. -1995. -40, № 5—6. -P. 321—328.
14. Куликов А.Ю., Логинова Л.П., Самохина Л.В. // Фармаком. -2004. -№ 1. -С. 22—52.
15. Логинова Л.П., Самохина Л.В., Куликов А.Ю. // Вестн. Харьков. нац. ун-та. Сер. хим. -2002. -Вып. 9 (32), № 573. -С. 107—114.
16. Kulikov A.U., Loginova L.P., Samokhina L.V. // Chromatographia. -2003. -57, -P. 463—469.
17. Зволінська Н.М., Герасимчук Т.В., Макаренко О.Г. та ін. // Фарм. журн. -2002. -№ 2. -С. 72—84.
18. Державна Фармакопея України. 1 вид. 2.2.27. Тонкошарова хроматографія. -Харків: Ріпер, 2001. -С. 41—44. -Доп. 1. -Харків: Ріпер, 2004. -С. 1.
19. Гризодуб А.И., Козлова Н.Г., Драник Л.И. и др. // Фармаком. -1994. -№ 12. -С. 4—20.
20. Романова Я.Ю. // Там же. -2004. -№ 3. -С. 48—52.
21. Гризодуб А.И. // Там же. -1996. -№ 3. -С. 3—11.
22. Гризодуб А.И., Зинченко А.А., Левин М.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. -1998. -№ 5. -С. 17—22.
23. Державна Фармакопея України. 1 вид. Залишкові кількості органічних розчинників. -Харків: Ріпер, 2001. -С. 306—310. -Доп. 1. -Харків: Ріпер, 2004. -С. 215—226.
24. Зинченко А.А., Гризодуб А.И. // Вісн. фармації. -2001. -№ 3 (27). -С. 85.
25. Гризодуб О.І., Левін М.Г., Асмолова Н.Н. та ін. // Там же. -1994. -№ 1—2. -С. 61—64.
26. Зинченко А.А., Котова Э.Э., Чибилев Т.Х. // Фармаком. -2004. -№ 1. -С. 66—71.
27. Державна Фармакопея України. 1 вид. Валідація аналітичних методик і випробувань. -Харків: Ріпер, 2001. -С. 58—67. -Доп. 1. -Харків: Ріпер, 2004. -С. 2—4.
28. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. // Фізіологічно активні речовини. -2001. -№ 1 (31). -С. 32—44.
29. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.Н., Поддужников Ю.В. // Фармаком. -2004. -№ 3. -С. 3—17.
30. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Денисенко Н.В. // Там же. -2002. -№ 4. -С. 6—14.
31. Жемерова Е.Г., Дунай Е.В., Шермухамедова О.Г. и др. // Там же. -2004. -№ 2. -С. 9—19.
32. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. и др. // Журн. орган. та фарм. хімії. -2004. -2, вип. 1(5). -С. 24—34.
33. Гризодуб А.И., Зволінська Н.Н., Архіпова Н.Н. и др. // Фармаком. -2004. -№ 2. -С. 20—34.
34. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А. и др. // Там же. -1999. -№ 2. -С. 46—51.
35. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г., Доценко Т.Н. // Фізіологічно активні речовини. -2000. -№ 2 (30). -С. 38—44.
36. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Левин М.Г., Доценко Т.Н. // Фармаком. -2002. -№ 3. -С. 104—116.
37. Сур С.В., Архіпова Н.М., Зволінська Н.М. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. статей ЗДМУ, 2003. -Вип. X. -С. 102—105.
38. Зволінська Н.М., Архіпова Н.М., Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І. // Фарм. журн. -2003. -№ 6. -С. 7—21.
39. Гризодуб А.И., Архіпова Н.Н., Кожушко Г.И. и др. // Фармаком. -2003. -№ 3. -С. 5—19.
40. Гризодуб А.И., Зволінська Н.Н., Архіпова Н.Н. и др. // Там же. -2004. -№ 2. -С. 20—34.
41. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Архіпова Н.Н. и др. // Там же. -2003. -№ 4. -С. 4—12.
42. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Архіпова Н.Н. и др. // Там же. -2005. -№ 1. -С. 28—38.
43. Гризодуб А.И., Архіпова Н.Н., Зволінська Н.Н., Леонтьев Д.А. // Фармаком. -2003. -№ 2. -С. 3—10.
44. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Зинченко А.А. // Актуальні питання фарм. і мед. науки і практики: Зб. наук. статей. -Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2003. -Вип. X. -С. 68—70.
45. Зинченко А.А., Бузов В.Н. // Фармаком. -2003. -№ 4. -С. 20—26.
46. Сур С.В., Зволінська Н.Н., Пилипенко И.В., Чикалова С.О. // Провизор. -2005. -№ 7. -С. 25—27.
47. Державна Фармакопея України. 1 вид. -Харків: Ріпер, 2001.
48. Державна Фармакопея України. 1 вид. -Доп. 1. -Харків: Ріпер, 2004.
49. Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Воловик В.Г. // Фармаком. -2005. -№ 1. -С. 47—61.