

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-182-187>  
УДК 615.12



Обзорная статья/Review article

## Трансфер аналитических методик (обзор)

Ю. А. Старчак<sup>1\*</sup>, М. В. Гаврилин<sup>1</sup>, Н. В. Шинева<sup>1</sup>

1 – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

\*Контактное лицо: Старчак Юлия Анатольевна. E-mail: [starchakya@expmed.ru](mailto:starchakya@expmed.ru)

ORCID: Ю. А. Старчак – <https://orcid.org/0000-0002-3820-7811>; М. В. Гаврилин – <https://orcid.org/0000-0002-2988-8627>; Н. В. Шинева – <https://orcid.org/0000-0003-1241-2355>

Статья поступила: 21.04.2020. Статья принята в печать: 20.08.2020. Статья опубликована: 28.08.2020

### Резюме

**Введение.** Рассмотрены основные этапы процесса передачи аналитических методик на основании отечественных и зарубежных рекомендаций. Каждый из этих этапов позволяет проводить тщательную оценку аналитических методик, проверку ее текущего валидационного статуса и готовность принимающей стороны, а также имеет важное значение в достижении надежной передачи аналитических методик. Приведены примеры оформления аналитических методик подлежащих ревалидации, характеристик испытуемых образцов, стандартных образцов примесей. Описаны методики подлежащие трансферу в зависимости от лекарственной формы.

**Текст.** Цель – обзор возможных типов ТАМ, включая отмену процедуры передачи, а также обзор основных компонентов протокола передачи на основе отечественных и зарубежных литературных источников.

**Заключение.** Поскольку данные аналитических методик используются в качестве основы для принятия решений, их достоверность и воспроизводимость чрезвычайно важна. Таким образом, методика должна быть способна предоставлять данные одного и того же качества.

**Ключевые слова:** трансфер, перенос аналитических методик, Государственная фармакопея, сравнительное испытание, трансфер, протокол трансфера, отчет трансфера.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали непосредственное участие в подборе и анализе материалов, обсуждении текста статьи. Ю. А. Старчак и Н. В. Шинева участвовали в написании текста статьи.

**Для цитирования:** Старчак Ю. А., Гаврилин М. В., Шинева Н. В. Трансфер аналитических методик. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(3):182–187. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-182-187>

## Transfer of Analytical Procedures (Review)

Yuliya A. Starchak<sup>1\*</sup>, Mikhail V. Gavrilin<sup>1</sup>, Nadezhda V. Shineva<sup>1</sup>

1 – Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation), 8/2, Petrovsky boulevard, Moscow, 127051, Russia

\*Corresponding author: Yuliya A. Starchak. E-mail: [starchakya@expmed.ru](mailto:starchakya@expmed.ru)

ORCID: Yuliya A. Starchak – <https://orcid.org/0000-0002-3820-7811>; Mikhail V. Gavrilin – <https://orcid.org/0000-0002-2988-8627>; Nadezhda V. Shineva – <https://orcid.org/0000-0003-1241-2355>.

Received: 21.04.2020. Revised: 20.08.2020. Published: 28.08.2020

### Abstract

**Introduction.** This article reviews main steps of the transfer of analytical procedures following the recommendations of the Russian and foreign regulatory bodies. Each step provides thorough evaluation of an analytical procedure, checks its current validation status and readiness of the receiving laboratory. Each step of the process is crucial for a reliable transfer. The article contains examples of formatting of analytical procedures to be revalidated, characteristics of test samples, reference standards of impurities. The authors described procedures to be transferred depending on the dosage form.

**Text.** The aim of this article is to review possible types of the transfer, including a transfer waiver, and main components of a transfer protocol following the information from the Russian and foreign literature sources.

**Conclusion.** Reliability and reproducibility of analytical method data are crucial as they form the basis for a decision-making process. Therefore a procedure should be capable of producing consistent data.

**Keywords:** transfer, transfer of analytical procedures, state pharmacopoeia, comparative study, transfer protocol, transfer report.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** All authors – data collection, analysis and systematisation. Yulia A. Starchak and Nadezhda V. Shineva – writing and revising the text.

**For citation:** Starchak Yu. A., Gavrilin M. V., Shineva N. V. Transfer of analytical procedures. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration.* 2020;9(3):182–187. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-182-187>

## ВВЕДЕНИЕ

Передача (трансфер) аналитических методик (ТАМ) – документированная процедура, которая предоставляет полномочия лаборатории принимающей стороны использовать аналитические методики, разработанные в лаборатории передающей стороны, таким образом гарантируя, что принимающая сторона обладает процедурными знаниями и способностью выполнять переданные аналитические методики по назначению [1].

## ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ТРАНСФЕРУ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Перенос аналитических методик может выполняться как самостоятельное мероприятие, либо как один из этапов переноса технологий. ТАМ может быть выполнен несколькими способами. Наиболее распространенным является сравнительное испытание, проводимое на однородных партиях исходных субстанций и стандартных образцов, специально подготовленных для испытания (например, путем добавления соответствующих точных количеств известных примесей в образец). Сравнительное испытание требует анализа заранее определенного количества образцов одной партии как принимающей стороной, так и передающей [2]. Такие испытания проводятся по предварительно утвержденному протоколу сравнительных испытаний [3, 4], в который включают план-график проведения испытаний и оценку ресурсов как принимающей, так и передающей стороны. Также в протоколе сравнительных испытаний подробно приводится описание аналитических методик, образцов, предполагаемых к использованию, и заданных критериев приемлемости, в том числе допустимой вариабельности результатов испытаний.

Выполнение заданных критериев приемлемости необходимо для подтверждения, что принимающая сторона обладает требуемой для пользования методикой квалификацией [5].

Также ТАМ может быть выполнен с помощью совместной валидации или повторной валидацией (ревалидацией).

При совместной валидации передающая сторона привлекает сотрудников принимающей стороны для проведения валидации на своей территории [6]. Данная работа проводится в рамках предварительно утвержденного протокола с указанием критериев приемлемости.

Ревалидация выполняется принимающей стороной для специфических аналитических методик. В зависимости от сложности аналитической методики ревалидация может проводиться как в полном, так и частичном объеме. Аналитические методики подлежащие ревалидации необходимо включить в протокол трансфера, а результаты в отчет о передаче аналитических методик (таблицы 1 и 2).

В руководстве по надлежащей практике передачи технологии Международного общества фармацевтической инженерии (ISPE) приведены аналитические методики подлежащие трансферу в зависимости от лекарственной формы (таблица 3) [2].

ТАМ может быть неактуален при определенных обстоятельствах. В таких случаях принимающая сторона считается квалифицированной для выполнения аналитических испытаний без сравнительных испытаний.

Отказ от проведения ТАМ должен быть обоснован и документально оформлен принимающей стороной. В монографии USP описаны случаи, при которых возможно отказаться от ТАМ [7]:

- если принимающая сторона имеет опыт работы с аналитическими методиками для лекарственного средства состав которого и/или концентрация действующего вещества, аналогичны составу, и/или концентрации действующего вещества лекарственного средства, анализируемого в принимающей стороне;
- если передаваемая аналитическая методика является фармакопейной и остается неизменной. В этом случае применяется верификация. Однако когда в фармакопейной методике отсутствуют подробное описание или критические параметры, требующиеся для получения правильных результатов, трансфер для таких методик необходимо проводить;
- если аналитическая методика уже используется принимающей стороной на постоянной основе;
- если сотрудники, отвечающие за разработку аналитических методик, валидацию и повседневный контроль, перемещаются на принимающую сторону.

## ПРОТОКОЛ И ОТЧЕТ ТРАНСФЕРА АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Стратегия передачи должна быть обобщена в протоколе ТАМ и должна включать определяющие стадии переноса, все аналитические методики, которые предназначены для передачи, а также все действия, необходимые для успешного его завершения [5]. Таким образом, протокол составляется с обязательным указанием:

- юридических адресов передающей и принимающей лаборатории;
- ответственных лиц двух сторон;
- наименования объекта подлежащего ТАМ;
- обязанностей и объем ответственности принимающей и передающей сторон;
- перечня испытаний и аналитических методик, включенные в процесс ТАМ;
- задачи и сроки проведения ТАМ;
- описания образцов лекарственного средства, сырья и материалов, оборудования предусматриваемых для испытания;

Таблица 1. Образец оформления аналитических методик подлежащих ревалидации

Table 1. Sample design of analytical methods subject to revalidation

Испытание Test	Спецификация Specification	Результат Result	Испание пройдено (да/нет) Spain passed (yes / no)
<i>Количество определение Quantity definition</i>			
Линейность (действующее вещество) Linearity (active ingredient)	Необходимо провести кривую линейной регрессии и график остатков: Коэффициент корреляции должен составлять $\geq 0,999$ . Значения остатков не должен превышать $\pm 3\%$ It is necessary to draw a linear regression curve and a plot of residuals: The correlation coefficient should be $\geq 0.999$ . Residues should not exceed $\pm 3\%$	Коэффициент корреляции составляет 0,999. Значения остатков не превышает $\pm 3\%$ The correlation coefficient is 0.999. Residue values do not exceed $\pm 3\%$	Да Yes
<i>Посторонние примеси Impurities</i>			
Подтверждение ПКО, RRF и RRT Confirmation of PKO, RRF and RRT	ПКО (S/N $\geq 10:1$ ) PKO (S/N $\geq 10:1$ )	ПКО (S/N $\geq 10:1$ ) PKO (S/N $\geq 10:1$ )	Да Yes
	Воспроизводимость при ПКО $\leq 15\%$ Reproducibility at FOC $\leq 15\%$	Воспроизводимость при ПКО $\leq 15\%$ Reproducibility at FOC $\leq 15\%$	Да Yes
	RRT (примеси A) $\approx 0,55$ RRT (impurity A) $\approx 0.55$	RRT (примеси A) = 0,54 RRT (impurity A) = 0.54	Да Yes
	RRF (примеси A) $\approx 1,0$ RRF (impurity A) $\approx 1.0$	RRF (примеси A) = 1,0 RRF (impurity A) = 1.0	Да Yes
Правильность (действующее вещество) Correctness (active ingredient)	Каждое индивидуальное значение находится в диапазоне 80–120 %. Среднее значение находится в диапазоне 90–110 %. Коэффициент вариации $\leq 10\%$ Each individual value is in the range of 80–120 %. The average is in the 90–110 % range. Coefficient of variation $\leq 10\%$	Каждое индивидуальное значение находится в диапазоне 80–120 %. Среднее значение находится в диапазоне 90–110 %. Коэффициент вариации $\leq 10\%$ Each individual value is in the range of 80–120 %. The average is in the 90–110 % range. Coefficient of variation $\leq 10\%$	Да Yes
Правильность (Примесь A) Correctness (Impurity A)	Каждое индивидуальное значение находится в диапазоне 80–120 %. Среднее значение находится в диапазоне 90–110 %. Коэффициент вариации $\leq 10\%$ Each individual value is in the range of 80–120 %. The average is in the 90–110 % range. Coefficient of variation $\leq 10\%$	Каждое индивидуальное значение находится в диапазоне 80–120 %. Среднее значение находится в диапазоне 90–110 %. Коэффициент вариации $\leq 10\%$ Each individual value is in the range of 80–120 %. The average is in the 90–110 % range. Coefficient of variation $\leq 10\%$	Да Yes

- условия проведения ТАМ;
- описание отбора, транспортировки и хранения лекарственного препарата, стандартных образцов;
- критерии приемлемости для всех испытаний, подлежащих ТАМ;
- изменения аналитических методик в рамках ТАМ;
- меры, принимаемые при получении результатов, не соответствующих заданным критериям приемлемости.
- документация, включающая предоставляемую информацию по результатам, и формы используемых отчетов.

Раздел протокола «описание образцов лекарственного средства, сырья и материалов, оборудования предусматриваемых для испытания» должен содержать наименования испытываемых образцов, стандартных образцов примесей, рабочих стандартов, а также серийные номера и их количество (таблицы 4 и 5). Также указывается оборудование, необходимое для ТАМ и его параметры (данные об изготовителе, модели, а также сроке его эксплуатации). Оборудование должно быть включено в программу технического обслуживания и калибровки, которая дает гарантию, что оно будет работать длительное время в пределах спецификации пользователя [8].

Таблица 2. Образец оформления аналитических методик подлежащих ревалидации в отчете трансфера

Table 2. Sample design of analytical methods subject to revalidation in the transfer report

Количественное определение Quantitation					
Линейность (название действующего вещества) Linearity (name of active ingredient)					
Уровень линейности (%) (теоретический) Linearity level (%) (theoretical)	Уровень линейности (%) (фактический) Linearity level (%) (actual)	Концентрация (мг/мл) Concentration (mg/ml)	Площадь пика Peak area	Вычислительная площадь Computing area	Остатки Leftovers
80 %					
90 %					
100 %					
110 %					
120 %					
		Коэффициент корреляции (r) Correlation coefficient (r)			
		Наклон Incline			
		Отсекаемый отрезок по оси Y Y-axis clipping			
		% отсекаемого отрезка по Y от 100% сигнала % of Y cutoff from 100% signal			

Образец

Таблица 3. Аналитические методики подлежащие трансферу

Table 3. Analytical methods to be transferred

Методика Methodology	АФИ AFI	Лекарственная форма Dosage form						
		Твердые Solid	Парентеральные Parenteral	Ингаляционные Inhalation	Мази/крема Ointments/creams	Суспензии/эмульсии Suspensions/emulsions	Трансдермальные Transdermal	Офтальмологические Ophthalmic
Подлинность Authenticity	+	+	+	+	+	+	+	+
Физические критерии* Physical criteria*	+	+	+	+	+	+	+	+
Растворение Dissolution		+					+	
Родственные примеси Related impurities	+	+	+	+	+	+	+	+
Однородность дозирования Dosing uniformity		+	+	+	+	+	+	+
Доставляемая доза Delivered dose				+				
Микробиологическая чистота Microbiological purity	+	+	+	+	+	+	+	+
Стерильность Sterility			+					+
Количественное определение Quantitation	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание:** \*Термин «физические критерии» может применяться к различным лекарственным формам. Например, термин может означать прозрачность раствора или pH парентеральной или офтальмологической лекарственной формы, или прочность на раздавливание в таблетках. В лекарственных формах для ингаляции этот термин относится к размеру частиц.

**Note:** \*The term «physical criteria» can be applied to different dosage forms. For example, the term can mean the clarity of a solution or the pH of a parenteral or ophthalmic dosage form, or the crush strength of tablets. In dosage forms for inhalation, this term refers to particle size.

**Таблица 4.** Образец оформления характеристик испытываемых образцов

**Table 4.** A sample of the design of the characteristics of the tested samples

Номер п/п Number p/p	Образцы Samples	Номер серии Series number	Производитель Manufacturer	Производитель API API Manufacturer	Количество Amount
1					
2					
3					
4					
Подпись Signature					

**Таблица 5.** Образец оформления характеристик стандартных образцов примесей

**Table 5.** A sample of the design of the characteristics of standard samples of impurities

Номер п/п Number p/p	Примесь Impurity	Номер серии Series number	Активность (% по массе) в исходной форме Activity (% by mass) in the original form	Произведено Produced by
1				
2				
3				
4				
Подпись Signature				

В разделе протокола «условия проведения ТАМ» необходимо предусмотреть какое количество химиков-аналитиков участвует в сравнительных испытаниях (не менее двух как в передающей стороне, так и принимающей стороне), график проведения измерений, независимое приготовление реактивов и растворов, а так же количество испытаний (не менее 6), выполняемых каждым специалистом. Для разных показателей качества рекомендуется разный объем испытаний, количество испытываемых образцов и число параллельных определений, которые должны быть отражены в плане ТАМ [7].

Раздел «критерии приемлемости для всех испытаний, подлежащих ТАМ» можно оформить в виде таблицы для большей наглядности (таблицы 6 и 7).

Раздел протокола «документации» может включать формы отчетов для обеспечения согласованной записи результатов и согласованной работы между лабораториями. Данный раздел должен содержать дополнительную информацию о первичных результатах испытаний, например примерные хроматограммы и спектры, а также иметь дополнительную информацию на случай отклонения. Протокол трансфера должен объяснить, каким образом будет проис-

ходить управление любых отклонений от критериев приемлемости. Все изменения, вносимые в протокол трансфера в случае несоответствия критериям приемлемости, должны быть одобрены до начала сбора дополнительных данных.

**Таблица 6.** Критерии приемлемости для стандартного раствора и испытания пригодности

**Table 6.** Acceptance criteria for standard solution and suitability test

Испытание Test	Критерии приемлемости Eligibility criteria
Количественное определение Quantitation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. RSD для 6 введений стандартного раствора.</li> <li>2. Фактор асимметрии пика действующего вещества.</li> <li>3. Число теоретических тарелок для действующего вещества</li> </ol>
Посторонние примеси Impurities	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. RSD для 6 введений стандартного раствора.</li> <li>2. Фактор асимметрии пика действующего вещества.</li> <li>3. Число теоретических тарелок для действующего вещества.</li> <li>4. Разрешение пиков действующего вещества и примесей</li> </ol>

После завершения ТАМ принимающая сторона должна подготовить отчет с заключением о подтверждении квалификации принимающей стороны для выполнения передаваемой методики. В отчет о передаче аналитических методик должны войти следующие данные:

- результаты индивидуальных испытаний;
- данные по отдельным результатам и среднему результату;
- копии хроматограмм растворов определения предела количественного определения, стандартных и испытываемых растворов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс передачи аналитической методики необходимо разработать так, чтобы быть уверенным в том, что аналитические методики надлежащим образом переносятся на принимающую сторону.

Основной риск, затрагивающий процесс передачи аналитических методик, связан с «передачей знаний», то есть с разницей в трактовках и выполнении аналитических методик, возникающих вследствие недопонимания, недостатка ясности, неверных интерпретаций и т. д. При надлежащем подходе, основанном на анализе рисков, это должно быть принято во внимание при планировании сравнительных испытаний и критериев приемлемости.



**Таблица 7. Критерии приемлемости для испытаний подлежащих трансферу**

**Table 7. Acceptance criteria for tests to be transferred**

Испытание Test	Критерии приемлемости Eligibility criteria
Определение подлинности (ИК) Authentication (IR)	ИК-спектр испытуемого раствора должен соответствовать ИК-спектру стандартного раствора с указанием длины волны The IR spectrum of the test solution should correspond to the IR spectrum of the standard solution, indicating the wavelength
Определение подлинности (ВЭЖХ) Determination of authenticity (HPLC)	Время удерживания пика действующего вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика этого же вещества на хроматограмме стандартного раствора (с указанием раздела, в котором приведено приготовление этих растворов) The retention time of the peak of the active substance on the chromatogram of the test solution should correspond to the retention time of the peak of the same substance on the chromatogram of the standard solution (indicating the section in which the preparation of these solutions is given)
Количественное определение Quantitation	В данном разделе указывается диапазон количественного содержания действующего вещества в процентах. Также здесь необходимо указать допустимую разницу между средними результатами полученными передающей и принимающей сторон, в процентах This section indicates the range of the quantitative content of the active substance in percent. Also, here you must indicate the permissible difference between the average results obtained by the transmitting and receiving sides, in percent
Посторонние примеси Impurities	Здесь указывается допустимая разница результатов, полученных передающей и принимающей сторонами: • для идентифицированных примесей (с указанием названия и процентного содержания каждой идентифицированной примеси). Результаты для неидентифицированных примесей и суммы примесей включают в отчет трансфера The allowable difference between the results obtained by the transmitting and receiving sides is indicated here: • for identified impurities (indicating the name and percentage of each identified impurity). Results for unidentified impurities and amounts of impurities are included in the transfer report

Любые, возникшие в результате испытаний, отклонения от критериев приемлемости трансфера должны быть обоснованы и документально оформлены. Аналитическая методика может считаться переданной принимающей стороне только после проведения эффективных корректирующих мероприятий для соответствия критериям приемлемости ТАМ.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Monograph 1224. Transfer of analytical procedures. United States Pharmacopeia USP 42-NF 42. 2019. Available at: <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/0876-0877%20%5B1224%5D%20Transfer%20of%20Analytical%20Procedures.pdf>.
2. ISPE, Good Practice Guide: Technology Transfer, Third Edition. 2003. Available at: [http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE\\_Technology-transfer\\_2003.pdf](http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf).
3. Кулешова С. И. Перенос (трансфер) методик, параметры валидации/верификации. *Ведомости НЦЭСМП*. 2017;7(2):77–79.
4. Vial J., Jardy A., Anger P., Brun A., Menet J.-M. Methodology for transfer of LC methods based on statistical considerations. *J. Chromatogr.* 1998;A815:173–182.
5. World Health organization WHO Technical Report Series, № 961, Annex 7, 2011. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf?ua=1).
6. Общая фармакопейная статья 1.1.0012.15. Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. Available at: <http://femb.ru/feml/>
7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026099>.
8. The International Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> ed. V. 1: General notices; monographs for pharmaceutical substances (A–O). V. 2: monographs for pharmaceutical substances (P–Z); monographs for dosage forms and radiopharmaceutical preparations; methods of analysis; reagents. Geneva, World Health Organization, 2006; The International Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> ed., 1<sup>st</sup> supplement (2008); 2<sup>nd</sup> supplement (in preparation on CD-ROM, 2011). Available at: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/overview/en/index.html>.

## REFERENCES

1. Monograph 1224. Transfer of analytical procedures. United States Pharmacopeia USP 42-NF 42. 2019. Available at: <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/0876-0877%20%5B1224%5D%20Transfer%20of%20Analytical%20Procedures.pdf>.
2. ISPE, Good Practice Guide: Technology Transfer, Third Edition. 2003. Available at: [http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE\\_Technology-transfer\\_2003.pdf](http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf).
3. Kuleshova S. I. Transfer of methods, and parameters of validation/verification. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):77–80. (In Russ.).
4. Vial J., Jardy A., Anger P., Brun A., Menet J.-M. Methodology for transfer of LC methods based on statistical considerations. *J. Chromatogr.* 1998;A815:173–182.
5. World Health organization WHO Technical Report Series, № 961, Annex 7, 2011. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf?ua=1).
6. General monograph 1.1.0012.15. Validation of analytical procedures. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. Moscow, 2018. Available at: <http://femb.ru/feml/> (In Russ.).
7. Decision of council of the Eurasian Economic Union Commission No. 77 dated by 03.11.2016 «On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Community». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026099>. (In Russ.).
8. The International Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> ed. V. 1: General notices; monographs for pharmaceutical substances (A–O). V. 2: monographs for pharmaceutical substances (P–Z); monographs for dosage forms and radiopharmaceutical preparations; methods of analysis; reagents. Geneva, World Health Organization, 2006; The International Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> ed., 1<sup>st</sup> supplement (2008); 2<sup>nd</sup> supplement (in preparation on CD-ROM, 2011). Available at: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/overview/en/index.html>.