

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-137-146>
УДК 543.544; 615.074



Обзорная статья / Review article

Трансфер методик определения примесей: сравнительное испытание, валидация, критерии приемлемости (обзор)

Н. А. Эпштейн*

Департамент регистрации и разработки лекарственных средств ООО «ИРВИН 2», 115446, Россия, г. Москва, Коломенский проезд, д. 13А

*Контактное лицо: Эпштейн Наум Аронович. E-mail: naumepshtein@gmail.com

ORCID: Н. А. Эпштейн – <https://orcid.org/0000-0001-8047-4078>.

Статья поступила: 11.12.2020

Статья принята в печать: 15.03.2021

Статья опубликована: 25.05.2021

Резюме

Введение. При трансфере методик определения примесей используют различные подходы. В большинстве случаев проводят сравнительное испытание образцов или частичную валидацию методик. При этом до сих пор остается актуальным ряд важных для практики вопросов.

Текст. Рассмотрены особенности валидации методик и сравнительного испытания образцов при трансфере методик определения примесей. Приведены потенциальные критерии приемлемости – требования к допустимому различию результатов передающей и принимающей лабораторий. Рассмотрены расчетные формулы теста TOST и приведено критическое условие для сравнительного испытания образцов. Обсуждены ключевые моменты, которые следует учитывать при трансфере методик.

Заключение. Представлены данные и рекомендации, которые важны для повышения надежности трансфера методик определения примесей.

Ключевые слова: трансфер методик, примеси, критерии приемлемости, сравнительное испытание образцов, валидация

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Автор участвовал в сборе информации, ее анализе и в написании текста статьи.

Для цитирования: Эпштейн Н. А. Трансфер методик определения примесей: сравнительное испытание, валидация, критерии приемлемости. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):137–146. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-137-146>

Transfer of Impurities Determination Methods: Comparative Testing, Validation, Acceptance Criteria (Review)

Naum A. Epshtein*

Department of registration and development of medicines LLC «IRWIN 2», 13A, Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russia

*Corresponding author: Naum A. Epshtein. E-mail: naumepshtein@gmail.com

ORCID: Naum A. Epshtein – <https://orcid.org/0000-0001-8047-4078>.

Received: 11.12.2020

Revised: 15.03.2021

Published: 25.05.2021

Abstract

Introduction. Different approaches are used for transfer of impurities determination methods. In most cases, comparative testing of samples or partial validation of methods is performed. At the same time, a number of issues important for practice are still relevant.

Text. The features of methods validation and comparative testing of samples during the transfer of impurities determination methods are considered. Potential acceptance criteria – requirements to the permissible difference between results of transmitting and receiving laboratories – are given. The calculation formulas of the TOST test are considered, and the critical condition for the comparative testing of samples is given. The key points that should be taken into account when transferring the methods are discussed.

Conclusion. The data and recommendations are presented, which are important for increasing the reliability of the transfer of the impurities determination methods.

Keywords: methods transfer, impurities, acceptance criteria, comparative testing of samples, validation

Conflict of interest. The author declares that he has no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. The author participated in the collection of information, its analysis and in writing the text of the article.

For citation: Epshtein N. A. Transfer of impurities determination methods: comparative testing, validation, acceptance criteria. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(2):137–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-137-146>

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер (передача) аналитических методик – документированная процедура, которая предоставляет полномочия лаборатории принимающей стороны использовать аналитические методики, разработанные в лаборатории передающей стороны [1]. К настоящему времени опубликованы десятки руководств и обзоров по трансферу аналитических методик. В них, как правило, рассматриваются регуляторные и организационные вопросы трансфера аналитических методик, например [1, 2]¹. В то же время для методик количественного определения примесей до сих пор остаются актуальными вопросы, связанные с выбором способа трансфера методик и критериями приемлемости – требованиями к допустимому различию результатов передающей и принимающей сторон.

Целью статьи является рассмотрение особенностей валидации методик и сравнительного испытания образцов при трансфере методик определения примесей; обсуждение критериев приемлемости и ключевых моментов, способных повлиять на результаты трансфера.

В Фармакопее США в разделе <1224> Transfer of analytical procedures указаны следующие способы трансфера аналитических методик [4].

1. *Comparative Testing* – сравнительное испытание образцов одних и тех же серий лекарственного средства (лекарственного препарата, фармацевтической субстанции) или модельных образцов (для гарантированной однородности анализируемых объектов) в передающей и принимающей лабораториях.
2. *Covalidation* – совместное проведение валидации методик передающей и принимающей лабораториями. При совместной валидации передающая сторона привлекает сотрудников принимающей стороны для проведения валидации на своей территории [1].
3. *Partial revalidation* – частичная валидация методики (верификация валидационных характеристик) в принимающей лаборатории.
4. *Revalidation* – полная валидация (ревалидация) методики в принимающей лаборатории.

Альтернативой способам 1–4 является *Transfer Waiver* – решение не проводить трансфер аналитической методики и ограничиться ее верификацией [4]. Условия для этого и возможные действия изложены в специальном разделе фармакопеи США <1226> Verification of compendial procedures [4]. Отметим несколько важных моментов. Верификация без частичной валидации методики годится только для фармакопейных методик контроля качества фармацевтических субстанций. Причина – возможное влияние различия

вспомогательных веществ в случае лекарственных препаратов. Для методик определения примесей передаваемая методика должна соответствовать фармакопейной методике не только по пробоподготовке и условиям хроматографирования, но и по конкретной хроматографической колонке, которая указана в передаваемой методике². Следует с осторожностью относиться к «допустимым коррекциям» (permissible adjustments) условий хроматографирования, которые приведены в Фармакопее США (USP), Европейской фармакопее (EP) и ГФ XIV [4–6]. Оказалось, что некоторые из этих коррекций неприменимы для методик определения примесей. Эта проблема и пути ее решения подробно рассмотрены в [7].

При трансфере методик количественного определения примесей (далее – методик определения примесей) в большинстве случаев используют способ 1, так как он является наиболее простым и интуитивно понятным. Реже используют способ 3. Способы 2 и 4 применяют редко из-за больших затрат времени и средств. При любом способе трансфера методики в первую очередь проверяют выполнение требований пригодности хроматографической системы. Только затем в случае положительного результата проводят работу по сравнительному испытанию образцов или по частичной или полной валидации методики.

Частичная валидация (верификация валидационных характеристик) при трансфере методик

Полная валидация методики в принимающей лаборатории может потребоваться только в крайнем случае. Как правило, достаточна частичная валидация методики, то есть верификация определенных валидационных характеристик. Мы рекомендуем верифицировать специфичность, прецизионность, предел количественного определения LOQ.

- **Верификация специфичности методики.** При верификации специфичности методики в принимающей лаборатории часто ограничиваются проверкой выполнения требований пригодности системы, а также тестированием разделения идентифицированных примесей. Однако это не всегда достаточно для выявления рисков, связанных с недостаточной разделяющей способностью передаваемой методики. Рекомендуем внимательно посмотреть результаты стрессовых исследований в валидационной документации передающей лаборатории. Прежде всего разложение лекарственного вещества при стрессах должно быть не очень маленьким – не меньше нор-

¹ Вопросы трансфера биоаналитических методик подробно рассмотрены в обзоре [3].

² Колонки для фармакопейных статей Европейской фармакопеи можно найти в Knowledge Database: https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_sw.shtml, а для Фармакопеи США в базе данных: <http://www.usp.org/resources/chromatographic-columns>.

мируемой суммы примесей, и не слишком большим (из-за протекания вторичных процессов, не свойственных условиям хранения лекарственного средства); рекомендации по верхней границе разложения приведены в [8, 9]. Представленные хроматограммы и таблицы обсчета пиков должны однозначно подтверждать достаточное (приемлемое) разделение пиков примесей между собой и с другими пиками. Для подтверждения приемлемости разделения частично перекрывающегося пика примеси можно использовать требование к отношению «пик – долина» (peak-to-valley): $p/v \geq 1,5$ [10] или условие: относительное стандартное отклонение RSD площади частично перекрывающегося пика примеси не должно превышать 20 % (наибольшее допустимое значение RSD при вычислении LOQ [11, р. 24]). Если результаты стрессовых исследований отсутствуют или вызывают сомнение, то может встать вопрос о проведении стрессовых исследований при верификации специфичности методики [8, 12]. Однако это крайний вариант. В качестве альтернативы можно использовать анализ образцов нескольких серий лекарственного средства в конце срока годности. На хроматограммах испытуемых растворов этих образцов должны быть достаточно хорошо разделены пики примесей между собой, а также с пиками лекарственного вещества, системными пиками и пиками плацебо; результаты определения примесей должны соответствовать нормируемым пределам в спецификации. Для повышения надежности выводов при верификации специфичности методики можно контролировать спектральную чистоту пика лекарственного вещества на хроматограммах испытуемых растворов.

- **Верификация прецизионности методики.** При верификации прецизионности методик определения примесей обычно рассматривают повторяемость (сходимость). Типичным критерием приемлемости для повторяемости является требование: относительное стандартное отклонение результатов определения содержания примесей $RSD \leq 5,0 \%$. Иногда верифицируют промежуточную (внутрилабораторную) прецизионность. Требования к внутрилабораторной прецизионности методик рассмотрены в [13, 14].
- **Верификацию значения LOQ** проводят для проверки необходимой чувствительности определения примесей. Обычно верифицируют значение LOQ для идентифицированных примесей, содержание которых определяется с использованием стандарта примеси. Для неидентифицированных примесей и для идентифицированных примесей, которые определяются относительно стандарта основного вещества, необходимая чувствительность методики контролируется на первом этапе трансфера методики – при проверке пригодности системы. Проверяют выполнение требования: от-

ношение сигнал/шум базовой линии для пика основного (лекарственного) вещества $S/N \geq 10$ при хроматографировании раствора для проверки чувствительности системы. Обычно этого достаточно. В то же время для идентифицированных примесей, которые определяются относительно стандарта основного вещества, желательно верифицировать значение поправочного коэффициента F. Способы корректного определения поправочных коэффициентов подробно рассмотрены в [15].

При частичной валидации методики обычно используют такие же критерии приемлемости, что и в валидационной документации передающей стороны. Иногда принимающая сторона может настаивать на иных критериях приемлемости. Например, на более надежном определении LOQ по отношению сигнал/шум базовой линии $S/N = 10$, а не по калибровочному графику. Это обосновывается тем, что именно принимающая сторона будет ответственна за результаты анализов продукции. Типичные критерии приемлемости для валидации аналитических методик приведены в ряде обзоров и книг; рекомендуем следующие [14, 16, 17].

Примечание. На практике имеет место различие в трансфере методик в РФ и за рубежом. В РФ при трансфере методик чаще всего принимающая сторона является арбитром при оценке пригодности передаваемой методики для контроля качества продукции. За рубежом, наоборот, обычно передающая лаборатория является арбитром. Она проверяет готовность принимающей лаборатории правильно воспроизводить методику и получать результаты, укладывающиеся в критерии приемлемости, разработанные передающей лабораторией. Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки.

Сравнительное испытание образцов при трансфере методик

Как отмечено выше, этот способ трансфера методик является наиболее распространенным. Тем не менее анализ литературы по трансферу аналитических методик показал, что имеется лишь небольшое количество публикаций, в которых указаны требования к допустимому различию результатов анализов для методик определения примесей [14, 18–22]. Они систематизированы в таблице. Из нее видно, что до сих пор не узаконены единые требования к допустимому различию результатов передающей и принимающей лабораторий. В связи с этим приведенные в таблице 1 критерии приемлемости следует рассматривать как ориентиры при трансфере методик определения примесей. При трансфере методик используются два вида критериев приемлемости (acceptance criteria). Первый – это эмпирические критерии приемлемости, второй – статистические критерии приемлемости. Для методик определения примесей характерно, что статистические критерии приемлемости использу-

ются не отдельно, а в совокупности с эмпирическими критериями приемлемости; причина будет рассмотрена ниже.

При сравнительном испытании образцов сравнивают результаты определения всех нормируемых показателей для примесей в спецификации. Обычно сравнивают содержание наибольшей неидентифицированной примеси, содержание отдельно нормируемых (идентифицированных) примесей и сумму примесей.

Таблица 1. Критерии приемлемости для сравнительного испытания образцов при трансфере методик определения примесей

Table 1. Acceptance criteria for comparative testing of samples for transfer methods for determination of impurities

№	Эмпирические критерии приемлемости* Empirical acceptance criteria
1	Разница между средними результатами определения содержания примесей (выше LOQ) между принимающей и передающей лабораториями для каждого образца не должна превышать: ±50 % (относительных) для примесей <0,1 %; ±40 % (относительных) для примесей ≥0,1 % и <0,5 %; ±20 % (относительных) для примесей ≥0,5 % [18, p. 301] The difference between the average results of determining the content of impurities (above LOQ) between the receiving and transmitting laboratories for each sample should not exceed: ±50 % (relative) for impurities <0.1 %; ±40 % (relative) for impurities ≥0.1 % and <0.5 %; ±20 % (relative) for impurities ≥0.5 % [18, p. 301]
2	Для примесей <0,15 % отклонения от данных передающей стороны (ПС) должны быть в пределах 0,04 % (абсолютное значение). Для примесей ≥0,15 % отклонения от данных ПС должны быть в пределах 30 % (относительное значение). Для суммы примесей <2,0 % отклонения от данных ПС должны быть в пределах 0,3 % (абсолютное значение). Для суммы примесей ≥2,0 % отклонения от данных ПС должны быть в пределах 0,5 % (абсолютное значение). Пример из [19, приложение 6] For impurities <0.15 %, the deviation from the data of the transmitting unit (TU) should be within 0.04 % (absolute value). For impurities ≥0.15 %, the deviation from the TU data should be within 30 % (relative value). For the sum of impurities <2.0 %, the deviations from the TU data should be within 0.3 % (absolute value). For the sum of impurities ≥2.0 %, the deviations from the TU data should be within 0.5 % (absolute value). An example from [19, Appendix 6]
Статистические + эмпирические критерии приемлемости* Statistical + empirical acceptance criteria *	
3	Рекомендации Международного общества для фармацевтического инжиниринга (ISPE) Для умеренно высоких уровней содержания примесей <используют> два односторонних t-теста; разница между площадками <должна быть> ≤10% при 95%-й доверительной вероятности. Для низких уровней содержания примесей, но выше порога игнорирования, разница средних значений передающей и принимающей сторон должна находиться в пределах ±25 % относительных или ±0,05 % абсолютных [20] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) recommendations For moderately high levels of impurities, <use> two one-sided t-tests; the difference between sites <should be> ≤10 % at a 95 % confidence level. For low levels of impurities, but above the disregard limit, the difference between the average values of the transmitting and receiving units should be within ±25 % relative or ±0.05 % absolute [20]

№	Эмпирические критерии приемлемости* Empirical acceptance criteria
4	Для высоких уровней содержания примесей: два односторонних t-теста; разница между площадками ≤10 % при 95%-й доверительной вероятности. Для низких уровней содержания примесей разница средних значений передающей и принимающей сторон должна быть в пределах ±25 % (относительных) [18, p. 300] For high levels of impurities: two one-sided t-tests; difference between units ≤10 % at 95 % confidence level. For low levels of impurities, the difference between the average values of the transmitting and receiving units should be within ±25 % (relative) [18, p. 300]
5	Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) Для умеренно высоких уровней содержания примесей <используют> два односторонних t-теста; разница <должна быть> ≤10 % для 95%-й доверительной вероятности. Для низких уровней содержания примесей значения на площадке принимающей стороны должны находиться в пределах ±25 % от значений на площадке передающей стороны, или среднее значение площадки принимающей стороны должно находиться в пределах ±0,05 % от среднего значения на площадке передающей стороны [14, 21, 22] World Health Organization (WHO) For moderately high levels of impurities, <use> two one-sided t-tests; the difference <should be> ≤10 % for a 95 % confidence level. For low levels of impurities, the values of the receiving unit should be within ±25 % of the values of the transmitting unit, or the average value of the receiving unit should be within ±0.05 % of the average value of the transmitting unit [14, 21, 22]

Примечание. * Относительная разница значений передающей и принимающей лабораторий обычно вычисляется относительно передающей лаборатории.

Note. * The relative difference between the transmitting and receiving laboratories is usually calculated relative to the transmitting laboratory.

- **Эмпирические критерии приемлемости** основаны на практических знаниях, полученных при трансфере методик определения примесей. Они указываются в виде допустимой разницы результатов анализов передающей и принимающей сторон в относительных и/или абсолютных %. Достоинством эмпирических критериев приемлемости является их применимость при низком содержании примесей. В то же время существенным недостатком эмпирических критериев приемлемости является большая субъективность. Это подтверждается большим различием этих критериев в таблице.

Для сравнительного испытания образцов при трансфере методик определения примесей актуальным является вопрос: *надо ли при трансфере методик учитывать примеси с содержанием ниже порога игнорирования?* Ответ на него был получен на практике. Автору известен случай, когда средний результат определения наибольшей неидентифицированной примеси у передающей стороны был 0,05 %, а у принимающей стороны 0,03 %. С практической точки зрения такая разница результатов является незначительной, приемлемой. Однако она составила ≈40 % по отношению к передающей стороне. На основании

этого случая был согласован скорректированный критерий приемлемости при содержании примесей менее 0,1 %: 50 % вместо 25 % относительных. Заметим, что в случае игнорирования примесей с содержанием меньше 0,05 % эта разница составила бы 100 % относительных! Таким образом, *при трансфере методик определения примесей* целесообразно учитывать все примеси (обычно это примеси $\geq 0,01$ %) независимо от наличия порога игнорирования в методике. Это снижает риск отрицательного результата трансфера в случае практически незначимого различия результатов определения примесей.

- **Статистические критерии приемлемости** основаны на оценке статистической эквивалентности результатов, получаемых в разных лабораториях. Для этого могут быть использованы различные подходы. Однако для трансфера методик наиболее подходит TOST (Two One-Sided Test), в котором используются два односторонних t-тестов [14, 22–28].

TOST существенно отличается от привычного классического t-теста Стьюдента (Two-sample t-test). Казалось бы, почему не использовать последний, так как он предназначен для оценки статистической незначимости различия средних значений при заданной вероятности. Однако на практике оказалось, что классический t-тест Стьюдента не годится для трансфера методик. Он часто может приводить к ложноотрицательному выводу о неэквивалентности результатов анализов при трансфере методик [23, 27, 28]. В общем случае тест TOST оценивает при заданной вероятности не статистическую незначимость различия средних значений, а попадание разности или относительной разности средних значений с доверительным интервалом в допустимый диапазон [14, 24, 28]. То есть допускается определенная практическая незначимость различия средних значений (эквивалентность), несмотря на статистическую значимость этого различия.

В таблице 1 приведен критерий приемлемости при использовании TOST для методик определения примесей из руководств Всемирной некоммерческой добровольной организации технических специалистов (ISPE) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

- Для умеренно высоких уровней содержания примесей <используют> два односторонних t-теста; разница между площадками должна быть ≤ 10 % при 95%-й доверительной вероятности [20, 21].

Для понимания сути этого критерия и необходимых вычислений приведем типичные формулы, которые используются для теста эквивалентности TOST при трансфере методик [24]:

$$C_L = 100 \left[\left(\frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2} \right) \cdot e^{-(t_{\alpha, (2n-2)} \cdot \hat{\sigma})} - 1 \right], \quad (1)$$

$$C_U = 100 \left[\left(\frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2} \right) \cdot e^{(t_{\alpha, (2n-2)} \cdot \hat{\sigma})} - 1 \right], \quad (2)$$

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{1}{2n} (\hat{\sigma}_1^2 + \hat{\sigma}_2^2) \cdot \left(\frac{1}{\bar{x}_1^2} + \frac{1}{\bar{x}_2^2} \right)}, \quad (3)$$

где C_L и C_U – нижний и верхний пределы (в %) доверительного интервала теста TOST; $\bar{x}_1$ и $\bar{x}_2$ – средние значения результатов анализов; $t_{\alpha, (2n-2)}$ – значение одностороннего t-критерия Стьюдента для вероятности ошибки $\alpha = 0,05$ (доверительная вероятность $P = 1 - \alpha = 0,95$, т. е. 95 %); n – количество результатов анализов в каждой из лабораторий при трансфере методики; $\hat{\sigma}_1$ и $\hat{\sigma}_2$ – стандартные отклонения средних значений результатов анализов; индексы 1 и 2 относятся к лабораториям 1 и 2 соответственно. Обозначим предельное значение допустимой разницы между площадками (в данном случае 10 %) как $L_{\%}$. Тогда **трансфер методики считается приемлемым (результаты анализов эквивалентны), если значения C_L и C_U находятся в интервале от $-L_{\%}$ до $+L_{\%}$** (от -10 % до $+10$ % для указанного выше критерия приемлемости):

$$-L_{\%} \leq C_L \text{ и } C_U \leq +L_{\%}. \quad (4)$$

$$-10 \leq C_L \text{ и } C_U \leq +10. \quad (5)$$

Из формул (1)–(3) видно, что нижний и верхний пределы доверительного интервала теста TOST – C_L и C_U зависят от количества анализов n , средних результатов анализа $\bar{x}_1$ и $\bar{x}_2$ и стандартных отклонений средних значений результатов анализов от $\hat{\sigma}_1$ и $\hat{\sigma}_2$. Рассмотрим влияние этих факторов. Прежде всего отметим, что при тесте TOST типичное (минимальное) количество анализов, выполняемых каждым химиком, $n = 6$ [27, 28]. В то же время может потребоваться большее количество анализов для получения более надежных выводов [24, 27]. Наши модельные расчеты показали, что при уменьшении $\hat{\sigma}$ и постоянных значениях n , $\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$ уменьшается разница между C_L и C_U . В предельном случае при $\hat{\sigma} \rightarrow 0$ (то есть при незначимости случайных ошибок) экспоненциальный множитель в формулах (1) и (2) становится равным 1. Это приводит к упрощению условия (4) для положительного результата трансфера методики:

$$-L_{\%} \leq C_L = C_U = 100 \left[\left(\frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2} \right) - 1 \right] \leq +L_{\%}. \quad (6)$$

Удалим из (6) C_L и C_U , затем разделим все части неравенства на 100 и перенесем 1 в левую и в правую части неравенства; в результате получим **критическое условие для отношения средних значений результатов анализов $\bar{x}_1/\bar{x}_2$ в принимающей и передающей лабораториях:**

$$-L + 1 \leq \frac{\bar{x}_1}{\bar{x}_2} \leq L + 1, \quad (7)$$

где L – предельное значение «допустимой разницы между площадками» (лабораториями), выраженное в долях от единицы (в нашем случае $L = 10(\%)/100 = 0,1$).

При трансфере методик вклад случайных ошибок в результаты анализов всегда существенен. Поэтому для положительного результата трансфера методики при использовании TOST необходимо, чтобы отношение средних результатов анализа $\bar{x}_1/\bar{x}_2$ было не только внутри интервала $L \pm 1$ в соответствии с (7) – в нашем случае от 0,9 до 1,1, но и находилось в достаточной дали от границ этого интервала. Например, $0,95 \leq \bar{x}_1/\bar{x}_2 \leq 1,05$.

Важные особенности проведения теста TOST для трансфера методик рассмотрены в [27, 28]. В частности, рекомендуется предварительно оценивать ожидаемые результаты TOST на основании данных, полученных (двумя химиками) при тестировании внутрилабораторной прецизионности в передающей лаборатории при валидации методики [28]. При использовании TOST для оценки эквивалентности результатов в лабораториях можно использовать обоснованное значение максимально допустимого различия между средними $\Delta_{\bar{x}_{\max, 95\%}}$ (accuracy acceptance limit) [28] вместо априорного допустимого различия в 10 %. С этой целью предложены специальные формулы. Рассмотрены другие статистические подходы для оценки эквивалентности результатов анализов и в том числе для методик определения примесей [14]. Однако все они, за исключением TOST, так и не нашли значимого применения при трансфере аналитических методик.

Ключевые моменты, которые следует учитывать при трансфере методик определения примесей

- **Хроматографическая колонка.** На практике передающая сторона обычно предоставляет хроматографическую колонку принимающей стороне. Однако при разработке методики иногда может происходить модификация хроматографической колонки и изменение ее селективности. Поэтому для принимающей стороны лучше проводить анализы на новой (ранее не использовавшейся) хроматографической колонке, указанной в передаваемой методике.
- **Содержание примесей в передаваемых образцах.** Опыт трансфера методик показал, что риск отрицательного результата можно значительно уменьшить путем увеличения содержания наибольшей неидентифицированной примеси до значения, которое существенно превышает порог игнорирования примесей, но не больше ее нормируемого предела. С этой целью образцы лекарственного средства можно попытаться искусственно соста-

вить. Например, путем их нагревания в термостате или климатической камере (исключением являются суппозитории и мягкие лекарственные формы). В образцы, при необходимости, можно добавлять идентифицированные примеси; условием является сохранение однородности образцов по содержанию примесей. Это можно легко делать в случае жидких лекарственных форм. Отметим также, что в некоторых фирмах при трансфере методик допускается использовать образцы OOS (Out-of-specification), то есть те, в которых содержание примесей превышает пределы, указанные в спецификации.

Подчеркнем, что некорректной является ситуация, когда в образцах, передаваемых для трансфера методики, содержание нормируемых примесей меньше порога игнорирования примесей и при этом такие примеси не учитываются. Это же относится и к образцам лекарственного средства, которые анализируют при тестировании прецизионности методики в рамках ее валидации. Автору статьи несколько раз встречались такие ситуации при экспертизе валидационной документации и протоколов трансфера методик. Это важный момент, на который следует обратить внимание как передающей, так и принимающей сторонам.

- **Профили примесей на хроматограммах испытуемых растворов образцов в передающей и принимающей лабораториях.** Руководство ISPE рекомендует сопоставлять профили примесей при трансфере методик определения примесей [20]. Это важно не только для надежности передачи методики из одной лаборатории в другую. Сравнение профилей примесей может быть использовано для поиска причин негативного результата трансфера методики. С этой целью, при необходимости, привлекают результаты стрессовых исследований и тестирования стабильности лекарственного средства, проводят очистку колонки и т. п. Важно установить и устранить причину «лишних» или «недостающих» пиков и получить сходные профили примесей в передающей и принимающей лабораториях.
- **Различие в чувствительности детекторов и повышенный шум базовой линии у принимающей стороны.** Эти факторы могут сильно влиять прежде всего на результат проверки чувствительности хроматографической системы в принимающей лаборатории [29]. Следует обращать внимание на тип детектора, указанного в методике. Например, если в методике указано «УФ-детектор», то лучше не использовать диодноматричный детектор (DAD), так как у него может оказаться недостаточная чувствительность. Для передающей лаборатории желательно, чтобы методика обеспечивала отношение сигнал/шум базовой линии S/N не меньше 15–20 при хроматографировании раствора для проверки чувствительности системы. Это минимизирует риск недостаточной чувствитель-

ности системы в принимающей лаборатории. В связи с этим также необходимо, чтобы принимающая сторона обеспечила приемлемый шум базовой линии.

- *Условия транспортировки и хранения образцов.* На условия транспортировки, а также на правильное хранение передаваемых образцов следует обращать особое внимание. Автору известен случай, когда при транспортировке образца препарата около 2 часов в зимнее время в отапливаемом салоне легкового автомобиля в образце существенно увеличилось содержание примесей. Это было подтверждено при повторном анализе возвращенного образца в передающей лаборатории.
- *Качество воды, растворителей, реагентов, стандартных образцов, солей.* Этот фактор может оказаться решающим особенно для градиентных методик определения примесей. Обращаем внимание на то, что в фармакопейных статьях с хроматографическими методиками термин «вода» означает специально очищенную воду для хроматографии. Использование воды качества «вода очищенная» и «вода дистиллированная», а также растворителей, не предназначенных для хроматографии, может приводить к регистрации пиков примесей, не свойственных анализируемому образцу. Качество растворителей, стандартных образцов и реагентов должно соответствовать требованиям, указанным в передаваемой методике. Это же относится и к солям. Ошибка может быть вызвана взятием безводных солей вместо гидратов или, наоборот, гидратов вместо безводных солей. Для некоторых методик может оказаться критичным взятие ион-парных реагентов алкилсульфатов вместо алкилсульфонатов и т. д.
- *Влияние продолжительной дегазации подвижной фазы во время ее фильтрации или обработки ультразвуком.* Этот фактор может негативно сказаться на результатах трансфера, если подвижная фаза содержит небольшое количество летучего компонента, например ацетонитрила. В таких случаях по нашему опыту рекомендуем ограничиться дегазацией подвижной фазы с помощью дегазаторов, встроенных в хроматограф. В противном случае из-за частичного улетучивания растворителя может наблюдаться изменение времени удерживания хроматографических пиков и потеря специфичности методики.
- *Использование автоматического смешивания элюентов в хроматографе вместо ручного приготовления подвижной фазы и наоборот.* Этот фактор может приводить к различию соотношения органического компонента подвижной фазы и воды на несколько процентов [30]. Это может вызывать существенное изменение времени удерживания хроматографических пиков. Поэтому при трансфере методик следует использовать именно тот способ получения подвижной фазы, который указан в передаваемой методике.

- *Температура окружающей среды.* Известно влияние температуры хроматографической колонки, а также температуры термостабильных образцов на результаты определения примесей [30, 31]. В то же время не всегда обращают внимание на температуру помещения, в котором находятся хроматографы. Она должна быть ниже на несколько градусов, чем температура термостата с колонкой, если в термостате не предусмотрено охлаждение колонок.
- *Существенное различие в объеме задержки Dwell Volume при градиентном элюировании.* Этот фактор может приводить к разным временам удерживания хроматографических пиков, к изменению формы и даже к перекрыванию некоторых пиков [32]. В связи с этим в случае градиентного элюирования следует определять Dwell Volume [18, р. 86] и при необходимости пересчитывать время в программе градиента по определенной формуле. Если в передаваемой методике приведено значение объема задержки, то временные точки t_c (мин), указанные в программе градиента, пересчитывают по формуле:

$$t_c = t \cdot \frac{D - D_0}{F}, \quad (8)$$

где D – объем задержки, мл; D_0 – объем задержки, указанный в передаваемой методике, мл; F – скорость подвижной фазы, мл/мин [5].

- *Разогревание раствора при обработке ультразвуком.* Этот фактор может служить причиной значительного расхождения результатов определения примесей в передающей и принимающей лабораториях. Поэтому при обработке ультразвуком растворов испытуемых и стандартных образцов необходимо охлаждать воду в ультразвуковой ванне. Для этой цели лучше всего использовать циркуляционный термостат с задаваемой температурой охлаждающей воды.
- *Сорбция определяемых веществ на фильтре, стеклянных и других поверхностях.* Для минимизации риска негативного влияния этого фактора в принимающей лаборатории должны использоваться только такие фильтры и посуда, которые указаны в передаваемой методике. В случае биологических молекул могут потребоваться капиллярные трубки и узлы хроматографа из материала типа PEEK (polyether ether ketone). Вопросы, связанные сорбцией лекарственных веществ на стекле и пластике, рассмотрены в [33–35].

На практике при трансфере методик потенциально возможно негативное влияние и других факторов. Для их поиска, в случае необходимости, можно воспользоваться рекомендациями из [18, 29–31, 36–38], а также в интернете по ключевому слову Troubleshooting (поиск неисправностей).

- При трансфере методики определения примесей для препарата с несколькими дозировками, анализируемыми по одной и той же методике, выбирается наименьшая дозировка. Такой подход нередко используется в фирмах. Однако он может быть связан с риском для принимающей стороны. В связи с этим следует убедиться, что на хроматограммах раствора плацебо у более высоких дозировок отсутствуют дополнительные пики по сравнению с наименьшей дозировкой.

Что предпочтительнее при трансфере методики: сравнительное испытание образцов или валидация методики?

На этот вопрос нет однозначного ответа. С теоретической точки зрения определенное преимущество имеют частичная и полная валидация методики. Дело в том, что результаты сравнительного испытания образцов могут зависеть от свойств передаваемых образцов и содержания в них примесей (как отмечено выше), а не только от самой методики. Дополнительным преимуществом валидации методик при трансфере является возможность использования общепринятых критериев приемлемости. Кроме того, при валидации передаваемой методики проверяют и иногда уточняют значения поправочных коэффициентов (F) для идентифицированных примесей. Автору известен случай, когда в методике передаваемой от зарубежной фирмы в числителе расчетной формулы для определения примесей вместо поправочного коэффициента F ошибочно использовали значение коэффициента относительной чувствительности $RRF = 1/F$.

С другой стороны, сравнительное испытание образцов имеет важное преимущество. Оно является более простым тестированием передаваемой методики и дает возможность «проверить понятность изложения методики для рядового исполнителя», а также определить «узкие» места методики (их надо учитывать при рутинных анализах). При этом результат сравнительного испытания может оказаться важным не только для принимающей, но и для передающей стороны. При необходимости передающая сторона имеет возможность уточнить методику. Из-за этого, а также по причине простоты и наглядности сравнительное испытание образцов значительно более распространено, чем валидация передаваемой методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше данные и рекомендации важны для повышения надежности трансфера методик определения примесей. Они могут быть использованы для обоснования выбора способа трансфера методик, критериев приемлемости и оценки результатов трансфера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Старчак Ю. А., Гаврилин М. В., Шинева Н. В. Трансфер аналитических методик. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):182–187. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-182-187.
2. Riley C. M., Rosanske T. W., Reid G. L. Analytical method transfer. In: *Specification of Drug Substances and Products. Development and Validation of Analytical Methods*. 2nd edition. Amsterdam: Elsevier; 2020. P. 125–148.
3. Briggs R. J., Nicholson R., Vazvaei F., Busch J., Mabuchi M., Mahesh K. S., Brudny-Kloppel M., Weng N., Galvinas P. A. R., Duchene P., Hu P., Abbott R. W. Method Transfer, Partial Validation, and Cross Validation: Recommendations for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team. *The AAPS J.* 2014;16(6):1143–1148. DOI: 10.1208/s12248-014-9650-3.
4. United States Pharmacopoeia. USP41–NF36. 2018.
5. European Pharmacopoeia, 9.5th ed. Chapter 2.2.46. *Chromatographic Separation Techniques*. EDQM, Strasbourg. 2018.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 1. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2018. С. 867–871.
7. Epshtein N. A. Revalidation of Procedures and Allowed Adjustments to Chromatography Conditions in Liquid Chromatography. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;53(12):1174–1183. DOI: 10.1007/s11094-020-02143-9.
8. Эпштейн Н. А. О стрессовых экспериментах при разработке/усовершенствовании аналитических методик и технологий лекарственных субстанций и препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;3:118–132.
9. Эпштейн Н. А., Севастьянова В. Л., Королева А. И. Валидация методик «родственные примеси» для неидентифицированных примесей. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(9):48–56. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-48-56.
10. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. 7th ed. Strasbourg: EDQM. European Pharmacopoeia. 2015. P. 30–32. Available at: https://www.edqm.eu/sites/default/files/technical_guide_for_the_elaboration_of_monographs_7th_edition_2015.pdf. Accessed: 04.03.2020.
11. Eurachem Guide: The fitness for purpose of analytical methods. A laboratory guide to method validation and related topics. 2nd ed. London: Eurachem. 2014. P. 24–25. Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_EN.pdf. Accessed: 04.03.2020.
12. Baertschi S. W., Alsante K. M., Reed R. A., editors. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation*. 2nd ed. London: Informa healthcare. 2011. 624 p.
13. Эпштейн Н. А. Определение внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости) при валидации методик в фармации. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):106–117.
14. Ermer J., Nethercote P. W., editors. *Method Validation in Pharmaceutical Analysis. A Guide to Best Practice*. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2014. 440 p.
15. Эпштейн Н. А. Поправочные коэффициенты в формулах для расчета содержания примесей: сущность, способы определения и их ограничения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(5):55–60. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-5-55-60.
16. Береговых В. В., ред. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. М.: Литтерра. 2008. 132 с. (Пер. изд.: der Arzneimittel-Hersteller B. Validierung analytischer Verfahren der fiktiven Firma "Muster" für die Arzneimittel-Herstellung. Bonn: BAH; 2004.)
17. Эпштейн Н. А. Валидация аналитических методик: графические и расчетные критерии для оценки линейности методик на практике. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(2):122–130. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-122-130.
18. Dong M. W. HPLC and UHPLC for Practicing Scientists. 2nd ed. New Jersey: Wiley; 2019. 416 p.
19. Руководство по трансферу технологий и аналитических методик при производстве лекарственных средств. ЕАЭС. 2020. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0105098/pd_20082020/ Ссылка активна на 04.03.2020.

20. Good Practice Guide: Technology Transfer 3rd Edition. ISPE. 2018. Available at: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-technology-transfer-3rd-edition>. Accessed: 04.03.2020.
21. World Health Organization WHO Technical Report Series. 2011;961(7):304. Available at: https://www.academia.edu/29872380/Annex_7_WHO_guidelines_on_transfer_of_technology_in_pharmaceutical_manufacturing. Accessed: 04.03.2020.
22. Limberger M., Ermer J., Lis K., Faust T., Astner I., Behrens D., Höwer-Fritzen H., Wätzig H. Transfer of Analytical Procedures: Position Paper. 2014. Available at: https://www.apv-mainz.de/fileadmin/dateiablage/apv-mainz/Publikationen/Pos.papier_027gs-1.pdf. Accessed: 04.03.2020.
23. Limentani G. B., Ringo M. C., Ye F., Berquist M. L., MCSorley E. O. Beyond the t-test: statistical equivalence testing. *Analytical Chemistry*. 2005;77(11):221A–226A. DOI: 10.1021/ac053390m.
24. Schepers U., Wätzig H. Application of the equivalence test according to a concept for analytical method transfers from the International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), *J. Pharm. Biomed. Analysis*. 2005;39:310–314.
25. Zhong J., Lee K., Tsong Y. Statistical assessment of analytical method transfer. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2008;18(5):1005–1012. DOI: 10.1080/1054340080287347.
26. Rozet E., Dewé W., Ziemons E., Bouklouze A., Boulanger B., Hubert Ph. Methodologies for the transfer of analytical methods: A review. *Journal of Chromatography B*. 2009;877(23):2214–2223. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.049.
27. Kaminski L., Schepers U., Wätzig H. Analytical method transfer using equivalence tests with reasonable acceptance criteria and appropriate effort: extension of the ISPE concept. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;53(5):1124–1129. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.04.034.
28. Ermer J., Limberger M., Lis K., Wätzig H. The transfer of analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013;85:262–276. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.07.009.
29. Kirschbaum J. J. Inter-laboratory transfer of HPLC methods: Problems and solution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1989;7(7):813–833. DOI: 10.1016/0731-7085(89)80002-0.
30. Dolan J. W. Method Transfer Problems. *LC-GC North America*. 2008;26(3):254–260. Available at: <https://www.chromatographyonline.com/view/method-transfer-problems-0>. Accessed: 04.03.2020.
31. Snyder L. R., Kirkland J. J., Dolan J. W. Introduction to modern liquid chromatography. 3rd ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2010. 960 p.
32. Hong P., McConville P. R. Dwell Volume and Extracolumn Volume: What Are They and How Do They Impact Method Transfer? Milford: Waters Corporation. 2018. Available at: <http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720005723en.pdf>. Accessed: 04.03.2020.
33. Yahya A. M., McElney J. C., D'Arcy P. F. Drug sorption to glass and plastics. *Drug Metabol. Drug Interact.* 1988;6(1):1–45.
34. Carlson M., Thompson R. D. Analyte loss due to membrane filter adsorption as determined by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatographic Science*. 2000; 38(2):77–83. DOI: 10.1093/chromsci/38.2.77.
35. Overcoming Glass Vial Adsorption Effects for Trace Analysis of Basic Compounds by LC/MS/MS. Milford: Waters Corporation. 2011.
36. There's more to HPLC Method Transfer problems than differences in System Dwell Volume! Available at: <https://www.crawfordscientific.com/technical/chromatography-blog/hplc-chromatography-tips/hplc-methods/hplc-method-transfer-problems>. Accessed: 04.03.2020.
37. Как избежать ошибок в высокоэффективной жидкостной хроматографии. Киев: Алси; 2010. 432 с. (Пер. изд.: P. C. Sadek. Troubleshooting HPLC Systems: A Bench Manual. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd.; 1999.)
38. Neue U. D. HPLC Troubleshooting Guide. Waters. Available at: https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=1528445&locale=ru_RU.

REFERENCES

1. Starchak Yu. A., Gavrillin M. V., Shineva N. V. Transfer of analytical procedures. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):182–187. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-182-187.
2. Riley C. M., Rosanske T. W., Reid G. L. Analytical method transfer. In: Specification of Drug Substances and Products. Development and Validation of Analytical Methods. 2nd edition. Amsterdam: Elsevier; 2020. P. 125–148.
3. Briggs R. J., Nicholson R., Vazvaei F., Busch J., Mabuchi M., Mahesh K. S., Brudny-Kloepfel M., Weng N., Galvinas P. A. R., Duchene P., Hu P., Abbott R. W. Method Transfer, Partial Validation, and Cross Validation: Recommendations for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team. *The AAPS J.* 2014;16(6):1143–1148. DOI: 10.1208/s12248-014-9650-3.
4. United States Pharmacopoeia. USP41–NF36. 2018.
5. European Pharmacopoeia, 9.5th ed. Chapter 2.2.46. Chromatographic Separation Techniques. EDQM, Strasbourg. 2018.
6. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed]. V. 1. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF; 2018. P. 867–871. (In Russ.)
7. Epshtein N. A. Revalidation of Procedures and Allowed Adjustments to Chromatography Conditions in Liquid Chromatography. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;53(12):1174–1183. DOI: 10.1007/s11094-020-02143-9.
8. Epshtein N. A. About stress experiments by developing/improving analytical methods and technology of drug substances and medicines. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;3:118–132. (In Russ.)
9. Epshtein N. A., Sevast'yanova V. L., Koroleva A. I. Validation of related impurities determination methods for detecting unidentified substances. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(9):48–56. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-48-56.
10. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. 7th ed. Strasbourg: EDQM. European Pharmacopoeia. 2015. P. 30–32. Available at: https://www.edqm.eu/sites/default/files/technical_guide_for_the_elaboration_of_monographs_7th_edition_2015.pdf. Accessed: 04.03.2020.
11. Eurachem Guide: The fitness for purpose of analytical methods. A laboratory guide to method validation and related topics. 2nd ed. London: Eurachem. 2014. P. 24–25. Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_EN.pdf. Accessed: 04.03.2020.
12. Baertschi S. W., Alsante K. M., Reed R. A., editors. Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation. 2nd ed. London: Informa healthcare. 2011. 624 p.
13. Epshtein N. A. Intermediate precision determination at validation of methods in pharmacy. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;1:106–117. (In Russ.)
14. Ermer J., Nethercote P. W., editors. Method Validation in Pharmaceutical Analysis. A Guide to Best Practice. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2014. 440 p.
15. Epshtein N. A. Correction Factors in Formulas for Calculating Impurity Contents: Essence and Determination Methods and Their Limitations. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(5):55–60. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-5-55-60.
16. Beregovykh V. V., editor. Validatsiya analiticheskikh metodik dlya proizvoditelei lekarstv [Validation of analytical procedures for drug manufacturers]. Moscow: Litterra; 2008. 132 p. (Transl. of: der Arzneimittel-Hersteller B. Validierung analytischer Verfahren der fiktiven Firma "Muster" für die Arzneimittel-Herstellung. Bonn: BAH; 2004.). (In Russ.)
17. Epshtein N. A. Validation of analytical procedures: graphic and calculated criteria for assessment of methods linearity in practice. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(2):122–130. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-122-130.
18. Dong M. W. HPLC and UHPLC for Practicing Scientists. 2nd ed. New Jersey: Wiley; 2019. 416 p.

19. *Rukovodstvo po transferu tekhnologiy i analiticheskikh metodik pri proizvodstve lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for the transfer of technologies and analytical methods in the production of medicines]. *Eurasian Economic Union (EEU)*. 2020. Available at: https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0105098/pd_20082020. Accessed: 04.03.2020. (In Russ.)
20. Good Practice Guide: Technology Transfer 3rd Edition. *ISPE*. 2018. Available at: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-technology-transfer-3rd-edition>. Accessed: 04.03.2020.
21. World Health Organization WHO Technical Report Series. 2011;961(7):304. Available at: https://www.academia.edu/29872380/Annex_7_WHO_guidelines_on_transfer_of_technology_in_pharmaceutical_manufacturing. Accessed: 04.03.2020.
22. Limberger M., Ermer J., Lis K., Faust T., Astner I., Behrens D., Höwer-Fritzen H., Wätzig H. Transfer of Analytical Procedures: Position Paper. 2014. Available at: https://www.apv-mainz.de/fileadmin/dateiablage/apv-mainz/Publikationen/Pos.papier_027gs-1.pdf. Accessed: 04.03.2020.
23. Limentani G. B., Ringo M. C., Ye F., Berquist M. L., MCSorley E. O. Beyond the t-test: statistical equivalence testing. *Analytical Chemistry*. 2005;77(11):221A-226A. DOI: 10.1021/ac053390m.
24. Schepers U., Wätzig H. Application of the equivalence test according to a concept for analytical method transfers from the International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). *J. Pharm. Biomed. Analysis*. 2005;39:310–314.
25. Zhong J., Lee K., Tsong Y. Statistical assessment of analytical method transfer. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2008;18(5):1005–1012. DOI: 10.1080/10543400802287347.
26. Rozet E., Dewé W., Ziemons E., Bouklouze A., Boulanger B., Hubert Ph. Methodologies for the transfer of analytical methods: A review. *Journal of Chromatography B*. 2009;877(23):2214–2223. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.049.
27. Kaminski L., Schepers U., Wätzig H. Analytical method transfer using equivalence tests with reasonable acceptance criteria and appropriate effort: extension of the ISPE concept. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;53(5):1124–1129. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.04.034.
28. Ermer J., Limberger M., Lis K., Wätzig H. The transfer of analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013;85:262–276. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.07.009.
29. Kirschbaum J.J. Inter-laboratory transfer of HPLC methods: Problems and solution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1989;7(7):813–833. DOI: 10.1016/0731-7085(89)80002-0.
30. Dolan J.W. Method Transfer Problems. *LC-GC North America*. 2008;26(3):254–260. Available at: <https://www.chromatographyonline.com/view/method-transfer-problems-0>. Accessed: 04.03.2020.
31. Snyder L.R., Kirkland J.J., Dolan J.W. Introduction to modern liquid chromatography. 3rd ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2010. 960 p.
32. Hong P., McConville P.R. Dwell Volume and Extracolumn Volume: What Are They and How Do They Impact Method Transfer? Milford: Waters Corporation. 2018. Available at: <http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720005723en.pdf>. Accessed: 04.03.2020.
33. Yahya A.M., McElnay J.C., D'Arcy P.F. Drug sorption to glass and plastics. *Drug Metabol. Drug Interact.* 1988;6(1):1–45.
34. Carlson M., Thompson R.D. Analyte loss due to membrane filter adsorption as determined by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatographic Science*. 2000; 38(2):77–83. DOI: 10.1093/chromsci/38.2.77.
35. Overcoming Glass Vial Adsorption Effects for Trace Analysis of Basic Compounds by LC/MS/MS. Milford: Waters Corporation. 2011.
36. There's more to HPLC Method Transfer problems than differences in System Dwell Volume! Available at: <https://www.crawfordscientific.com/technical/chromatography-blog/hplc-chromatography-tips/hplc-methods/hplc-method-transfer-problems>. Accessed: 04.03.2020.
37. *Kak izbezhat' oshibok v vysokoeffektivnoy zhidkostnoy khromatografii* [How to avoid mistakes in high performance liquid chromatography]. Kiev: Alsi; 2010. 432 p. (Transl. of: P. C. Sadek. Troubleshooting HPLC Systems: A Bench Manual. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd.; 1999.). (In Russ.)
38. Neue U.D. HPLC Troubleshooting Guide. *Waters*. Available at: https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=1528445&locale=ru_RU.