

УДК 615.072:543.544.5.068.7

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-3-473-480>

Методические материалы | Methodical approaches



О.А. Ваганова ,  
А.А. Натыкан 

## Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: родственные примеси (для метода ВЭЖХ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Ваганова Ольга Александровна; [vaganova@expmed.ru](mailto:vaganova@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Предложены рекомендации изложения в нормативной документации методики оценки качества лекарственных средств по показателю «Родственные примеси» при использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Рассмотрены особенности и предложена типовая схема редакционного оформления раздела «Родственные примеси». Унификация изложения и оформления текста нормативной документации позволит безошибочно выполнять испытание, получать достоверный результат и упростит экспертизу лекарственных средств.

**Ключевые слова:** родственные примеси; качество лекарственных средств; нормативный документ; высокоэффективная жидкостная хроматография; ВЭЖХ

**Для цитирования:** Ваганова О.А., Натыкан А.А. Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: родственные примеси (для метода ВЭЖХ). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(3):473–480. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-3-473-480>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Olga A. Vaganova ,  
Alexey A. Natykan 

## Recommendations for the Contents of a Product Specification File: Related Substances (HPLC)

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Olga A. Vaganova; [vaganova@expmed.ru](mailto:vaganova@expmed.ru)

### ABSTRACT

This article provides recommendations for documenting an analytical procedure for the determination of related substances by high-performance liquid chromatography in a product specification file (PSF). The article contains a description of specific aspects and a template for the typical contents and layout of the PSF section dedicated to related substances. A unified approach to the PSF content and layout will ensure error-free testing, reliable results, and streamlined regulatory assessments.

**Key words:** related substances; quality of medicinal products; product specification file; high-performance liquid chromatography; HPLC

**For citation:** Vaganova O.A., Natykan A.A. Recommendations for the contents of a product specification file: related substances (HPLC). *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(3):473–480. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-3-473-480>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

© О.А. Ваганова, А.А. Натыкан, 2023

Для исключения возможности двоякого толкования текстов методик согласно требованиям Евразийского экономического союза (ЕАЭС)<sup>1</sup>, Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) и рекомендациям Руководства по экспертизе лекарственных средств<sup>2</sup> оформление разделов нормативного документа / нормативной документации (НД) на лекарственное средство следует унифицировать.

Раздел «Родственные примеси» проекта НД в случае, если предусмотрено использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), рекомендуется составлять в виде блока подразделов, которые для удобства можно нумеровать: «1. Нормы», «2. Метод», «3. Информация о примесях», «4. Оборудование», «5. Материалы», «6. Реактивы», «7. Стандартные образцы», «8. Приготовление растворов», «9. Условия хроматографирования», «10. Идентификация пиков», «11. Проведение испытания / Последовательность хроматографирования», «12. Проверка пригодности хроматографической системы», «13. Оценка результата», «14. Рисунки хроматограмм», «15. Дополнительная информация». Нумерация позволит лучше структурировать текст, облегчит восприятие и обеспечит возможность расстановки внутренних ссылок в разделе при необходимости. В подразделе возможно приведение ссылки на другую часть НД, где расположена необходимая информация или указание «Не применимо».

Примеры оформления раздела «Родственные примеси» для метода ВЭЖХ опубликованы на сайте журнала<sup>3</sup>.

**1. Нормы.** В данном подразделе указывают допустимые нормы содержания примесей в соответствии со спецификацией на лекарственное средство.

**2. Метод.** Указывают метод и приводят ссылку на соответствующую общую фармакопейную статью (ОФС) ГФ РФ и (или) Фармакопеи ЕАЭС (ФЕАЭС). Допускается в сокращенной форме указывать тип хроматографии и используемого детектора. Например, «ВЭЖХ-УФ», «Ионная ВЭЖХ», «Эксклюзионная ВЭЖХ», «СВЭЖХ»<sup>4</sup> и т.д.

**3. Информация о примесях.** Указывают наименование и приводят структурные формулы

нормируемых примесей. Также рекомендуется приводить структурные формулы веществ, указанных в методике в качестве референсных, а также для неспецифицированных примесей. Такой примесью может быть вещество, которое используется для проверки разделяющей способности системы, но не является примесью основного вещества, или является примесью синтеза и не подлежит учету в конечный результат. В этом случае в таблице указывают источник примеси.

Корректность информации в данном разделе позволяет выявить ошибки, связанные с предоставлением не тех стандартных образцов, которые нужны для проведения экспертизы.

**4. Оборудование.** Указывают необходимое для проведения испытания оборудование. В ряде случаев целесообразно указывать конкретную модель прибора и информацию о допустимости или недопустимости замены. Это позволяет предупредить невозпроизводимость методики, связанную с различиями в работе оборудования разных производителей.

Например, существуют отличия в формировании фактического градиента растворителей по одной и той же градиентной программе элюирования для ВЭЖХ-систем разных производителей. В ряде случаев это приводит к невозможности проведения испытания на приборах других марок. Пики, разделяющиеся с требуемым разрешением на хроматографе системы «В», элюируются совместно при применении хроматографа системы «А» при использовании одной и той же колонки и одних и тех же растворителей.

Однако рекомендуется не злоупотреблять указанием о недопустимости замены и приводить его только в тех случаях, когда это действительно необходимо.

**5. Материалы.** Указывают необходимые для проведения анализа хроматографические колонки, предколонки и держатели предколонок, мембранные фильтры с указанием материала мембраны и диаметра пор, картриджи для твердофазной экстракции или обессоливания, микроцентрифужные концентраторы, планшеты для концентрирования, диализные мешки.

При использовании предколонок следует указывать держатели для них. Держатели

<sup>1</sup> Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата».

<sup>2</sup> Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.

<sup>3</sup> <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-3-168-173-suppl>

<sup>4</sup> ВЭЖХ-УФ – высокоэффективная жидкостная хроматография со спектрофотометрическим детектированием; СВЭЖХ – сверхпроизводительная высокоэффективная (сверхэффективная) жидкостная хроматография.

не взаимозаменяемы у разных производителей. Также у колонок некоторых марок отсутствует резьбовое соединение и требуется использование адаптера для подключения к капиллярам. Соответственно, если на стадии запроса материалов адаптеры и держатели могут быть пропущены, то это приведет к невозможности методики и увеличению сроков проведения экспертизы.

Чем реже используется в практике материал, тем подробнее следует описать все связанные с его использованием части и также включить их в список. Например, при использовании диаллизных мешков могут потребоваться специальные зажимы, информацию о которых следует указать.

**6. Реактивы.** При описании используемых реактивов указывают:

- наименование реактива;
- литеру *P* для фармакопейных реактивов (в случае оформления проекта НД в рамках подачи по правилам ЕАЭС);
- квалификацию (если для воспроизводимости методики необходим реактив определенной квалификации);
- производителя и каталожный номер;
- CAS-номер (целесообразно указывать для веществ, не входящих в перечень фармакопейных реактивов).

Указание квалификации, производителя и прочей дополнительной информации необходимо в случае реактивов, не описанных в фармакопее, а также если для выполнения испытания требуется использовать реактив конкретной марки конкретного производителя. В этой ситуации следует дополнительно указывать, что реактив замене не подлежит. В иных случаях добавляют указание о возможности проведения испытания с реактивами аналогичного качества.

Если производитель и квалификация реактива не указаны, то для проведения испытаний будут использованы реактивы в соответствии с требованиями ГФ РФ или ФЕАЭС. Согласно требованиям ФЕАЭС используют реактивы аналитической степени чистоты (analytical grade).

Неправильное или неполное указание сведений о реактивах может привести к невозможности методики. Особенно это касается веществ, химическое и фармакопейное наименования которых различаются. Например, «ацетат натрия», согласно ГФ РФ, это «натрия ацетата тригидрат».

**7. Стандартные образцы.** В данном подразделе указывают наименование и квалификацию стандартных образцов (СО), веществ-свидетелей, веществ-маркеров. Для нефармакопейных СО и плацебо (при использовании готовой смеси) указывают производителя и каталожный номер. Если используют СО, аттестованный производителем лекарственного средства, то добавляют обозначение «стандартный образец предприятия». Для СО, представляющих собой смесь нескольких веществ, необходимо приводить информацию об их составе.

Если СО предназначен для количественного анализа (показатели «Количественное определение», «Растворение», «Однородность дозирования»), следует убедиться, что данные сопроводительного документа (сертификата) содержат всю необходимую для расчетов информацию. Как правило, должно быть указано содержание основного вещества «как есть» (as is) в материале СО. В случае, если указано содержание в пересчете на сухое вещество, то в методике проведения анализа должны быть предусмотрены стадия определения остаточной влаги в материале СО или его предварительное высушивание непосредственно после вскрытия упаковки перед проведением испытания с использованием данного СО. В любом случае в сертификате на СО должна быть однозначно указана величина, которую далее используют в расчетах. Наименования величины в документе и в тексте методики испытания лекарственного средства должны соответствовать друг другу.

**8. Приготовление растворов.** Подробно описывают порядок приготовления всех используемых растворов с указанием навесок, объемов разведения, требуемых манипуляций. Для каждого раствора указывают условия хранения и срок годности. Для растворов, описанных в ГФ РФ или ФЕАЭС и перечисленных в подразделе «Реактивы», методику приготовления не приводят, но проверяют правильность указанного наименования раствора. Обращаем внимание, что в наименованиях реактивов и растворов по ГФ РФ и ФЕАЭС имеются расхождения.

Следует убедиться, что используемые в тексте методики наименования растворов унифицированы. Нередко описанный на этапе приготовления «стандартный раствор» далее по тексту упоминается как «раствор стандарта», или «раствор сравнения», или «контрольный раствор». В некоторых случаях достоверно сопоставить наименование и раствор не удается, в частности,

если в качестве «контрольного» предусмотрено использование иного образца, отличного от стандартного.

Методику приготовления стандартного раствора следует проверить на соответствие требованиям, указанным в сертификате на СО. Например, если СО охарактеризован по содержанию вещества в одной упаковке (количество миллиграммов во флаконе или в ампуле) и предназначен для полного использования одной упаковки, то в методике не следует указывать процедуру взятия навески. Если же возможно использование разных образцов, охарактеризованных по содержанию вещества как на одну упаковку, так и на единицу массы или объема, то следует привести методику приготовления растворов для каждого из случаев, а также привести соответствующие расчетные формулы.

При необходимости указывают дополнительные манипуляции с материалами, которые требуется провести, например предварительное высушивание, одновременное определение влаги или плотности. Если требуется учесть особенности работы сготавливаемыми растворами, то на этом следует сделать акцент, например сделав указание о недопустимости встряхивания при работе с растворами поверхностно-активных веществ.

Если условия хранения растворов не оговорены, то подразумевается возможность хранения в закрытом сосуде при комнатной температуре.

**9. Условия хроматографирования.** Указывают:

- условия элюирования;
- скорость потока;
- состав подвижной фазы;
- температурный режим колонки и образцов;
- объем ввода пробы;
- время хроматографирования и время регистрации хроматограммы (при необходимости);
- условия детектирования;
- параметры интегрирования (при необходимости).

Полное наименование и характеристики колонки и предколонки должны быть указаны в разделе «Материалы», в данном разделе их указание остается на усмотрение заявителя.

В некоторых случаях может потребоваться указание дополнительных параметров, например объема задержки градиента (dwell volume) или описание инъекционной программы для проведения дериватизации в игле автосемплера. Следует проверить, что для описания условий хроматографирования использо-

ваны корректные общепринятые термины, а не результат автоперевода. Также при необходимости указывают условия кондиционирования и промывки колонки, если они существенно отличаются от указанных в инструкции производителя. Все растворы, перечисленные в подразделе «Условия хроматографирования» (подвижная фаза, промывочные растворы), растворитель, должны быть описаны в подразделе «Приготовление растворов».

Те параметры, которые относятся только к конкретной модели прибора или версии программного обеспечения, следует снабжать соответствующим примечанием. Например, параметры усилителя сигнала для рефрактометрического детектора Shimadzu не могут быть напрямую применены для детектора Agilent.

Необходимо убедиться, что условия анализа не содержат противоречий между ожидаемым временем выхода целевых компонентов, временем хроматографирования, указанной продолжительностью градиентного элюирования или временем регистрации хроматограммы. Если требуемое время регистрации хроматограммы меньше времени хроматографирования, это должно быть изложено четко, без возможности двоякого толкования. В любом случае общее время регистрации хроматограммы должно быть не менее времени выхода последнего из ожидаемых пиков.

Если используют продолжительные градиентные программы для полного элюирования компонентов плацебо или примесей, время удерживания которых значительно превышает время удерживания основного вещества, то для стандартных растворов, содержащих только быстро элюирующиеся компоненты, допустимо отдельно указать вариант сокращенной программы элюирования (в градиентном или изократическом режиме) или сокращенное время хроматографирования.

В некоторых случаях изократическое элюирование можно проводить, используя смешение элюентов из разных каналов градиентного насоса для получения подвижной фазы требуемого состава. Если такой вариант предусмотрен методикой, то воспроизводимость и точность смешивания должны быть подтверждены валидационными материалами, представленными в досье. При отсутствии иных указаний считается, что раствор подвижной фазы требуемого состава (например, смесь воды и ацетонитрила) готовят перед началом анализа вне хроматографа.

При указании температуры колонки не рекомендуется ограничиваться общей характеристикой «комнатная», лучше указать конкретное значение, например «23 °С». Согласно ГФ РФ понятие «при комнатной температуре» подразумевает интервал от 15 до 25 °С. Различия температуры в границах этого интервала могут повлиять на результаты анализа. ФЕАЭС не содержит понятия «комнатная температура».

Все указанные параметры испытания должны быть обоснованы. Не следует указывать в качестве условий проведения анализа те параметры, которые фактически не влияют на получение результата, но повышают требования к приборному обеспечению. Например, указание спектральной ширины и длины волны коррекции в большинстве случаев не требуется.

При описании условий детектирования рекомендуется указывать частоту дискретизации сигнала (частота сбора данных, *sampling rate*). Для детекторов с термостатируемой ячейкой следует указывать температуру ячейки.

**10. Идентификация пиков.** Приводят информацию, необходимую для соотнесения пиков на хроматограммах с определяемыми веществами. В простейшем случае указывают ориентировочное время удерживания основного вещества в минутах и относительные времена удерживания пиков идентифицированных примесей и (при необходимости) пиков, по которым проводят проверку разделяющей способности системы, если они не идентифицированы.

В более сложных случаях представляют информацию в виде таблицы с временами удерживания примесей. При необходимости в таблице также указывают относительный фактор отклика примеси, используемый в расчетах. Если примесь не подлежит учету, то вместо фактора отклика указывают «-». Для многокомпонентных препаратов таблицу дополняют рисунками участков хроматограмм и спектров, зарегистрированных в максимумах пиков, позволяющих однозначно соотнести пики с веществами.

**11. Проведение испытания / Последовательность хроматографирования.** Описывают ход проведения испытания, указывают количество инъекций для каждого вводимого раствора и последовательность их ввода. Количество инъекций позволяет понять, какое время необходимо для выполнения всей хроматографической последовательности, рассчитать объемы всехготавливаемых растворов с учетом вводимой

пробы и оценить возможность запуска автосемплера с учетом срока годности анализируемых растворов. Например, при указании, что стандартный раствор инжектируют сразу (то есть в течение 30 с) после приготовления, не следует указывать 6 последовательных инъекций данного раствора, если время хроматографирования составляет 60 мин. При приготовлении параллельных растворов из отдельных навесок указывают количество инъекций для каждого такого раствора.

В более сложных случаях последовательность хроматографирования может быть представлена в виде таблицы с указанием дополнительной информации, например назначение инъекции, объем ввода (если они различаются для разных растворов), время регистрации хроматограммы.

Следует обратить внимание, что введение раствора с меньшей концентрацией вещества не должно выполняться сразу после введения раствора с большей концентрацией без подтверждения отсутствия «переноса» путем дополнительного введения одной или более инъекций холостого раствора или иного раствора, предназначенного для этих целей. Необходимый раствор должен быть указан в таблице последовательности, и его приготовление должно быть описано в разделе «Приготовление растворов». В частности, инъекция раствора для проверки чувствительности после раствора для проверки пригодности хроматографической системы может приводить к завышению отношения «сигнал/шум» для пика основного вещества.

При необходимости в этом же подразделе указывают порядок кондиционирования колонки перед испытанием и ее промывку после, если это требует специальных условий. Сами условия описывают в разделе «Условия хроматографирования».

**12. Проверка пригодности хроматографической системы.** Критерии пригодности хроматографической системы указывают в соответствии с положениями ОФС «Хроматография»<sup>5</sup>. Однако при анализе лекарственных средств по показателю «Родственные примеси» оценка пригодности системы имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать.

Для оценки чувствительности системы указывают требование к величине отношения сигнал/шум для целевого пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (ПЧХС). Как правило,

<sup>5</sup> ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

оценку проводят по пику основного вещества. В случае если в методике указаны идентифицированные примеси, имеющие более слабый отклик детектора по сравнению с откликом основного вещества, то содержание основного вещества в растворе ПЧХС корректируют с учетом фактора отклика примесей.

В тех случаях, когда корректная оценка отношения сигнал/шум на хроматограмме раствора соответствующей концентрации невозможна вследствие сорбции или нестабильности целевого вещества при низких уровнях концентраций или, наоборот, выраженном «переносе», допускается использование для оценки чувствительности системы раствора большей концентрации (как правило, в пределах 2–5 раз от требуемой концентрации раствора ПЧХС) с пропорционально большим требованием к значению сигнал/шум (например, с требованием «не менее 20:1» для раствора 0,1% при невозможности корректной оценки отношения сигнал/шум для раствора ПЧХС с концентрацией 0,05%, соответствующей заявленному пределу количественного определения). Альтернативно в таких случаях вместо оценки отношения сигнал/шум возможна оценка расчетного значения предела количественного определения (в процентах), исходя из фактического значения сигнал/шум, рассчитанного для пика целевого вещества, и фактической относительной концентрации раствора ПЧХС. Например, если раствору с относительной концентрацией 0,1% соответствует фактическое значение отношения сигнал/шум = 25, то расчетное значение предела количественного определения (сигнал/шум = 10) составляет 0,04% при норме «не более 0,05%».

Оценку разделительной способности хроматографической системы проводят, определяя разрешение или отношение пик/долина между критическими пиками. Корректной является оценка разделительной способности по хроматограммам раствора с концентрацией основного вещества, близкой к таковой в испытуемом растворе. Достаточно часто оказывается, что методикой предусмотрена оценка разделительной способности по хроматограммам разбавленных растворов, на которых разрешение между пиками достаточное. Однако ширина пика основного компонента на хроматограмме испытуемого раствора при его номинальной концентрации значительно больше, и примеси полностью или частично скрываются под основным пиком. Это следует учитывать еще на стадии разработки методики.

Оценку воспроизводимости площади пика и коэффициента (фактора) симметрии пика проводят по величинам относительного стандартного отклонения площади пиков и коэффициента симметрии для пиков, по которым проводят учет результатов:

- основного пика на хроматограмме раствора сравнения;
- пика идентифицированной примеси на хроматограмме соответствующего стандартного раствора, если площадь этого пика используется для оценки содержания примеси в лекарственном средстве;
- основного пика на хроматограмме стандартного раствора с содержанием действующего вещества, приблизительно равным содержанию примеси в испытуемом растворе, если для расчетов используется метод нормализации.

При необходимости дополнительно могут быть использованы и иные критерии оценки пригодности системы, например:

- правильность приготовления стандартного раствора;
- линейность отклика детектора;
- чистота базовой линии / отсутствие мешающего влияния компонентов плацебо;
- стабильность результата при продолжительной последовательности хроматографирования.

Рекомендуется использовать сквозную нумерацию критериев пригодности системы. Это облегчает взаимодействие экспертов и заявителя в процессе экспертизы.

Если при оценке дополнительных критериев требуются расчеты, методики которых не описаны в соответствующих монографиях фармакопей, то в проекте НД приводят формулы с расшифровкой множителей. Например, в случае проверки правильности приготовления стандартного раствора.

Не рекомендуется использовать в качестве критерия пригодности системы абсолютное время удерживания или иные абсолютные значения для выбранных критериев оценки. Время удерживания является параметром, который значительно зависит от конфигурации конкретного прибора и серии колонки и мало влияет на воспроизводимость результата при выполнении прочих критериев пригодности. Другие абсолютные значения параметров (например, площадь или высота пика) чаще всего напрямую зависят от используемого прибора и его

программного обеспечения и не могут использоваться для проверки пригодности хроматографической системы, если методика испытаний допускает использование хроматографа любой марки, соответствующего параметрам, указанным в разделе «Оборудование» и аналогичным.

Если используется одна та же методика при оценке качества по показателям «Родственные примеси» и «Количественное определение», предпочтительно не описывать все критерии пригодности в одном разделе. Рекомендуется указывать, к какому разделу относится данный критерий и какие критерии относятся к обоим разделам. Например, нецелесообразно проводить оценку чувствительности системы при необходимости выполнить испытание только по показателю «Количественное определение».

Если в качестве основы методики для проекта НД использована методика, заимствованная из зарубежной фармакопеи, то необходимо иметь в виду, что общие критерии пригодности в частной фармакопейной статье могут быть не приведены. Например, в большинстве случаев в монографиях Европейской фармакопеи для субстанций в качестве критерия пригодности указаны только разрешение между критическими пиками (поскольку его невозможно сделать универсальным для разных методик и объектов) и порог игнорирования примесей, на основании которого должна оцениваться чувствительность. Это не значит, что требования к чувствительности системы или воспроизводимости площадей пиков не предъявляются. Оценка этих критериев проводится согласно монографиям 2.2.29 «Liquid Chromatography» и 2.2.46 «Chromatographic Separation Techniques» и поэтому в частных статьях не описана. Аналогичный подход используется в фармакопейных статьях ГФ РФ. В представленном на экспертизу проекте НД должны быть указаны в явном виде все критерии пригодности хроматографической системы.

В некоторых случаях необходимо привести дополнительные методики определения параметров ВЭЖХ-системы. Например, если для проверки пригодности системы используется значение фактора емкости хроматографической колонки, то следует подробно описать процесс определения данной величины для конкретных хроматографических условий. Если методикой предусмотрено детектирование при нескольких длинах волн (например, при одновременном определении нескольких компонентов), то должно быть указано, при каких

длинах волн проводят расчет параметров пригодности.

**13. Оценка результата.** Как правило, для оценки содержания примесей могут быть применены три основных подхода: метод нормализации, использование раствора сравнения, приготовленного из испытуемого раствора, или использование раствора стандартного образца. У каждого подхода есть преимущества и недостатки.

Для оценки содержания примесей рекомендуется использовать расчеты по методу внешнего стандарта. Способ сравнения площадей имеет ограничения в применении, поскольку:

- 1) предъявляет более строгие требования к методике приготовления растворов (размер навески должен быть близок к указанному в методике);
- 2) при оценке суммы примесей или при наличии примесей с разными факторами отклика данный способ фактически сводится к словесному описанию расчетной формулы;
- 3) при наличии отдельных примесей, определяемых методом внешнего стандарта, данным способом невозможно оценить суммарное содержание примесей.

Фактически способ сравнения площадей применим только для подтверждения отсутствия конкретной примеси на уровне выше допустимого.

Если примеси оценивают методом нормализации, но отклик детектора для примесей и для основного вещества различается, то используют поправочные коэффициенты ( $k$ ). Их значения определяют согласно ОФС «Хроматография»<sup>6</sup> в процессе валидации методики или используют данные научной литературы.  $k = 1/RRF$ , где RRF – относительный фактор отклика детектора. Если примесей, для оценки которых необходим поправочный коэффициент, одна-две, то значение коэффициентов указывают в расшифровке множителей расчетной формулы. При большем количестве таких примесей коэффициенты указывают в таблице идентификации пиков или в отдельной таблице.

Для выполнения расчетов следует приводить полную и сокращенную формулы с расшифровкой множителей. В расчетной формуле для оценки содержания примесей должны быть учтены (при необходимости) различия плотности испытуемых растворов и исходного образца или пересчет молекулярных масс при использовании стандартного образца в другой форме вещества.

<sup>6</sup> ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

Если методикой предусмотрено детектирование при нескольких длинах волн (например, при одновременном определении нескольких компонентов), то должно быть указано, при какой длине волны проводят расчет содержания примесей.

В данном подразделе также следует указать, какие примеси или пики не учитывают. Например, пики плацебо и пики примесей синтеза при контроле готовой лекарственной формы. Такие указания должны быть подтверждены валидационными материалами в досье. В случае сложной матрицы используют таблицы с указанием пиков, подлежащих исключению, рисунки хроматограмм плацебо или испытуемого раствора с указанием исключаемых пиков или предусматривают получение хроматограммы плацебо непосредственно при проведении испытания.

Указывают порог игнорирования примеси, который не должен быть меньше концентрации вещества в растворе ПЧХС. Однако сравнение площади пика примеси и площади целевого пика на хроматограмме раствора ПЧХС применимо, только если все поправочные коэффициенты  $\leq 1$  и не предусмотрено использование отдельных стандартных растворов примесей.

Указывают особенности разметки пиков и групп пиков на хроматограммах и параметры интегрирования пиков в тех случаях, когда это

необходимо, или если возможна неоднозначная разметка пиков. В общем случае пик любой единичной примеси, который не полностью разделяется с основным пиком, предпочтительно размечать пиком-наездником. Выбор разметки не полностью разделенных пиков должен учитывать профиль базовой линии (бланк-хроматограммы подвижной фазы, растворителя образцов, раствора плацебо).

**14. Рисунки хроматограмм.** Наличие рисунков типичных хроматограмм необходимо для облегчения идентификации пиков, а также для иллюстрации их корректной разметки, например в случае сложной матрицы или для многокомпонентных препаратов. При необходимости часть хроматограммы может быть представлена в увеличенном виде. На хроматограммах размечают и подписывают пики веществ, приводят примеры разметки пиков. В некоторых случаях могут быть представлены фрагменты с разметкой «для проверки пригодности системы» и с разметкой «для получения результата», а также хроматограммы модельных смесей, полученные при валидации методики. Перед представлением проекта НД на экспертизу необходимо удостовериться, что при верстке документа рисунки и подписи на них остаются читабельными.

**15. Дополнительная информация.** В данном разделе при необходимости помещают сведения, не вошедшие в основные подразделы.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Натыкан – концепция работы, написание и оформление текста рукописи; О.А. Ваганова – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Alexey A. Natykan elaborated the study concept, drafted and formatted the manuscript. Olga V. Vaganova approved the final version of the manuscript for publication.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Ваганова Ольга Александровна**, канд. фарм. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4443-5441>  
[vaganova@expmed.ru](mailto:vaganova@expmed.ru)

**Натыкан Алексей Андреевич**, канд. хим. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-8357>  
[natykanaa@expmed.ru](mailto:natykanaa@expmed.ru)

Поступила 31.05.2023

После доработки 16.08.2023

Принята к публикации 06.09.2023

**Olga A. Vaganova**, Cand. Sci. (Pharm.)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4443-5441>  
[vaganova@expmed.ru](mailto:vaganova@expmed.ru)

**Alexey A. Natykan**, Cand. Sci. (Chem.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-8357>  
[natykanaa@expmed.ru](mailto:natykanaa@expmed.ru)

Received 31 May 2023

Revised 16 August 2023

Accepted 6 September 2023