

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СТАБИЛИЗАТОРОВ УГЛЕВОДНОЙ ПРИРОДЫ МЕТОДОМ ИОНООБМЕННОЙ ВЭЖХ

А.С. Минеро*, О.Б. Рунова, О.В. Фадейкина, Р.А. Волкова, О.Б. Устинникова

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2

Количественное определение вспомогательных веществ является фармакопейным требованием оценки качества биологических лекарственных препаратов. Для определения стабилизаторов углеводной природы (сорбитол, маннитол, трегалоза, глюкоза, лактоза, сахароза и мальтоза) ранее в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России была разработана методика ионообменной ВЭЖХ с импульсным амперометрическим детектированием. Для рутинного воспроизведения методики необходим стандартный образец внутрилабораторного контроля анализа, т. к. проверка пригодности хроматографической системы является обязательной процедурой для всех хроматографических методик контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Кроме того, использование единых стандартных образцов позволяет сопоставимые результаты испытаний в разных лабораториях. В результате проведенных исследований разработаны состав и форма выпуска стандартного образца контроля стабильности определения стабилизаторов углеводной природы. Присвоена аттестованная характеристика — диапазон значений фактора разрешения между парами пиков сорбитол/маннитол и маннитол/трегалоза 1,8–2,4 и 2,1–2,9 соответственно. Другим парам пиков (трегалоза/глюкоза, глюкоза/лактоза, лактоза/сахароза и сахароза/мальтоза) присвоена полуколичественная аттестованная характеристика — фактор разрешения не менее 3,0.

Ключевые слова: стандартный образец, анионообменная ВЭЖХ, стабилизаторы углеводной природы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022200103-5).

Для цитирования: Минеро А.С., Рунова О.Б., Фадейкина О.В., Волкова Р.А., Устинникова О.Б. Разработка стандартного образца для количественной оценки стабилизаторов углеводной природы методом ионообменной ВЭЖХ. *Биомедицина*. 2025;21(1):26–33. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-1-26-33>

Поступила 16.09.2024

Принята после доработки 13.01.2025

Опубликована 10.03.2025

CERTIFIED REFERENCE MATERIAL FOR QUANTITATIVE EVALUATION OF CARBOHYDRATE STABILIZERS BY ION EXCHANGE HPLC

Anastasia S. Minero*, Olga B. Rounova, Olga V. Fadeikina,
Rauza A. Volkova, Olga B. Ustinnikova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health Care of Russia
127051, Russian Federation, Moscow, Petrovsky Boulevard, 8, Build. 2

Quantitative determination of excipients is a pharmacopoeial requirement for assessing the quality of biological medicinal products. For determination of carbohydrate stabilizers (sorbitol, mannitol, trehalose, glucose, lactose, sucrose, and maltose), the Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Products of the Ministry of Health of the Russian Federation prescribes the method of anionic exchange HPLC with pulse amperometric detection. Routine application of this method requires a reference material of intralaboratory analytical control, since the suitability of chromatographic systems must be checked prior to use of all chromatographic methods for quality control of pharmaceutical substances and medicinal products. In addition, certified reference materials permit interlaboratory comparison of test results. In this study, we set out to develop the composition and a release form of a certified reference material for stability control of determination of carbohydrate stabilizers. The range of the resolution factor between the peak pairs of sorbitol/mannitol and mannitol/trehalose was used as a certified characteristic, being 1.8–2.4 and 2.1–2.9, respectively. For other peak pairs (trehalose/glucose, glucose/lactose, lactose/sucrose, and sucrose/maltose), a semi-quantitative certified characteristic was assigned, i.e., a resolution factor of at least 3.0.

Keywords: certified reference material, anionic exchange HPLC, stabilizer carbohydrate nature

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00026-24-01 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 124022200103-5).

For citation: Minero A.S., Rounova O.B., Fadeikina O.V., Volkova R.A., Ustinnikova O.B. Certified Reference Material for Quantitative Evaluation of Carbohydrate Stabilizers by Ion Exchange HPLC. *Journal Biomed.* 2025;21(1):26–33. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-1-26-33>

Submitted 16.09.2024

Revised 13.01.2025

Published 10.03.2025

Введение

К биологическим лекарственным препаратам (далее — БЛП) в соответствии с терминологией Государственной Фармакопеи РФ, фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Европейской фармакопеи (ЕФ), а также управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) относят вакцины, кровь и ее компоненты, аллергены, соматические клетки, препараты генной терапии, ткани и рекомбинантные терапевтические белки. К перечисленным группам лекарственных средств относятся препараты, которые в соответствии с распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 16.04.2024) входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Ряд таких препаратов в качестве стабилизаторов содержат вещества углеводной природы, например ферментные препараты («Глуразим», «Церезим»), факторы свер-

тывания крови («Октофактор», «Адвейт», «Нувик», «Энплейт» и т. д.), препараты рекомбинантных моноклональных антител («Дупиксент»), соматропины, иммуноглобулины нормальные человеческие и специфические иммуноглобулины, вакцины в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Данные вещества вносят в состав готового препарата с целью придания определенных физико-химических и биофармацевтических свойств, а также для обеспечения контролируемой или пролонгированной доставки лекарств [5, 11, 12].

Анализ состава БЛП, зарегистрированных в РФ, показал, что самыми распространенными вспомогательными веществами углеводной природы являются маннитол и сахароза, примерно в 3 раза реже используются

сорбитол, трегалоза, лактоза, мальтоза и глюкоза. Кроме того, в состав некоторых БЛП перечисленные углеводы входят в различных комбинациях друг с другом [8].

Одним из обязательных показателей оценки качества лекарственных препаратов является количественное определение вспомогательных веществ. Для определения содержания стабилизаторов углеводной природы (сорбитол, маннитол, трегалоза, глюкоза, лактоза, сахароза и мальтоза) ранее в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России была разработана методика ионообменной ВЭЖХ с импульсным амперометрическим детектированием [2, 3]. Проверка пригодности хроматографической системы является обязательной процедурой для всех хроматографических методик контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов [9, 10]. Целью тестирования пригодности системы является подтверждение стабильной работы хроматографической системы, обеспечивающей получение приемлемых результатов оценки качества лекарственного препарата. Для этого проверяют такие параметры, как фактор симметрии пиков, эффективность колонки, фактор разрешения для критических пар пиков, относительные стандартные отклонения площадей и времен удерживания пиков и др. параметры с использованием стандартного образца. Таким образом, разработка соответствующего стандартного образца является актуальной.

Цель работы — разработать стандартный образец для оценки разрешающей способности хроматографической системы при определении стабилизаторов углеводной природы методом анионообменной ВЭЖХ в биологических лекарственных препаратах.

Материалы и методы

В процессе разработки и аттестации кандидата в стандартный образец (СО) исполь-

зовали воду очищенную и деионизованную с помощью системы Mili Q, Millipore, реактивы фирмы Sigma Aldrich (сорбитол ($\geq 98\%$), маннитол ($\geq 98\%$), трегалоза дигидрат ($\geq 99\%$), глюкоза ($\geq 98\%$), лактоза ($\geq 98\%$), сахароза ($\geq 99,5\%$), мальтоза ($\geq 95\%$), азид натрия и раствор натрия гидроксида в воде 50% для ионной хроматографии).

Хроматографическое определение осуществляли на ионных хроматографах Dionex ICS 5000+ и Dionex ICS 6000+ с импульсным амперометрическим детектированием. Разделение осуществляли в изократическом режиме, на хроматографической колонке CarboPac PA1 размером 4×250 мм, с предколонкой CarboPac PA1 размером 4×50 мм. В исследовании использовали колонки и предколонки двух серий. Состав подвижной фазы — 160 мМ р-р натрия гидроксида, объем инъекции — 10 мкл, скорость потока подвижной фазы — 1 мл/мин, температура хроматографической колонки — 20°C [2, 3]. Полученные хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения Chromeleon.

Результаты исследований

Разработка кандидата в СО, оценка стабильности, обоснование выбора аттестованной характеристики

Состав (количество и концентрацию стабилизаторов, растворитель, консервант) и объем розлива кандидата в СО определяли исходя из области применения методики анионообменной ВЭЖХ (от 1 до 50 мкг/мл) [2, 3]. В состав вошли два полиола (сорбитол и маннитол), моносахарид (глюкоза) и четыре дисахарида (трегалоза, лактоза, сахароза и мальтоза). Исходные растворы готовили гравиметрически так, чтобы конечная концентрация каждого компонента в составе смеси составляла около 25 мкг/мл. В качестве растворителя использовали деионизованную воду. В качестве консерванта использовали азид натрия в концентрации 0,05%. Перед розливом в ампулы раствор

Таблица 1. Параметры пиков на хроматограммах кандидата в СО в течение 14 мес. (n=7)
Table 1. Peak parameters in the chromatograms of CRM candidate over 14 months (n=7)

Компонент	Фактор разрешения между пиками (X _{ср} /RSD, %)	Фактор симметрии (X _{ср} /RSD, %)	Эффективность колонки (X _{ср} /RSD, %)	Соотношение площадей пиков (X _{ср} /RSD, %)	Соотношение высот пиков (X _{ср} /RSD, %)
Сорбитол	2,2/5,0	1,57/12,0	6547/10,8	1,06/3,4	1,11/5,6
Маннитол	2,6/5,4	1,39/10,9	6365/11,1	0,97/1,8	1,03/3,2
Трегалоза	6,0/5,2	1,13/6,8	5516/7,0	0,94/3,2	0,98/1,0
Глюкоза	10,4/5,9	1,13/5,0	6528/11,2	1,00/2,4	0,99/1,9
Лактоза	4,2/7,1	1,11/4,9	5185/10,1	1,00/2,0	0,99/1,5
Сахароза	11,0/7,6	1,04/2,4	5233/13,4	1,00/2,4	1,00/2,1
Мальтоза	—	1,02/1,9	5149/15,3	0,99/2,0	1,00/2,1

фильтровали через мембранный фильтр из полиэфирсульфона с размером пор 0,2 мкм.

Раствор хранили в месте, защищенном от солнечного света, при температуре 2–8°C. Стабильность раствора оценивали методом естественного старения в реальном времени по результатам экспериментальных исследований (n=7), проведенных в течение 14 мес. Типичная хроматограмма р-ра кандидата в СО представлена на рисунке.

Как показано на рисунке, на хроматограмме водного р-ра консерванта отсутствуют пики со временем удерживания пиков компонентов кандидата в СО.

В качестве контролируемых параметров для каждого компонента установили фактор разрешения между пиками, фактор симметрии, эффективность (число теоретических тарелок), а также соотношение площадей и высот соответствующих пиков свежеприготовленного раствора и кандидата в СО (табл. 1).

Как показано в табл. 1, значения фактора разрешения, полученные для каждого пика на хроматограммах кандидата в СО, составили более 2, эффективность хроматографической колонки для каждого пика — более 5500, фактор симметрии не более 1,6. Полученные результаты соответствуют рекомендуемым требованиям

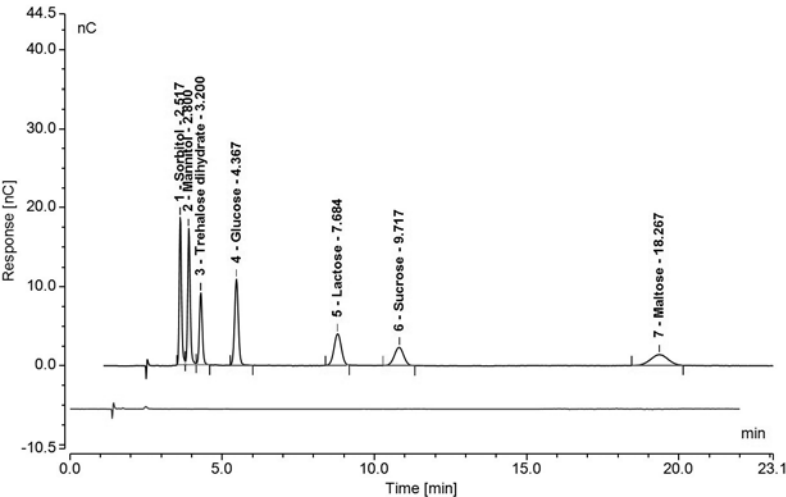


Рис. Типичная хроматограмма кандидата в СО (черная) и водного р-ра натрия азиды 0,05% (синяя).
Fig. Typical chromatogram of CRM candidate (black) and 0.05% aqueous sodium azide solution (blue).

Таблица 2. Оценка стабильности кандидата в СО по времени удерживания пиков каждого компонента (n=7)
Table 2. Evaluation of the stability of CRM candidate based on the retention time of peaks of each component (n=7)

Время удерживания пика, мин	Сорбитол	Маннитол	Трегалоза	Глюкоза	Лактоза	Сахароза	Мальтоза
Среднее значение	2,468	2,749	3,142	4,286	7,550	9,556	17,954
Стандартное отклонение	0,038	0,040	0,041	0,082	0,168	0,183	0,533
RSD, %	1,54	1,46	1,30	1,91	2,23	1,92	2,97

Таблица 3. Оценка стабильности кандидата в СО по времени удерживания пиков каждого компонента, относительно пика глюкозы (n=7)
Table 3. Evaluation of the stability of CRM candidate based on the retention time of peaks of each component relative to the glucose peak (n=7)

Время удерживания пика, мин	Сорбитол	Маннитол	Трегалоза	Глюкоза	Лактоза	Сахароза	Мальтоза
Среднее значение	0,58	0,64	0,73	1,00	1,76	2,23	4,19
Стандартное отклонение	0,006	0,006	0,007	0,000	0,012	0,016	0,065
RSD, %	1,03	0,94	0,96	0,00	0,68	0,72	1,55

Государственной фармакопеи РФ («фактор разрешения не менее 1,5; фактор симметрии 0,8–1,8; эффективность — не менее 2000 теоретических тарелок» [6, 9]), фармакопеи Евразийского экономического союза и Европейской фармакопее («фактор разрешения не менее 1,5; фактор симметрии 0,8–1,5; эффективность — не менее 2000 теоретических тарелок») [6, 7]. Высоты и площади пиков каждого компонента на хроматограммах кандидата в СО и свежеприготовленных растворов соответствуют друг другу (соотношение около 1).

Кроме вышеперечисленных параметров для оценки стабильности кандидата в СО оценивали стабильность абсолютного и относительного времени удерживания пиков каждого компонента в условиях воспроизводимости (табл. 2, 3).

Как показано в табл. 2, абсолютные времена удерживания пиков полиолов и трегалозы практически не меняются на протяжении всего периода хранения кандидата в СО (RSD не более 1,5%), тогда как времена удерживания остальных компонентов р-ра (глюкозы, лактозы, сахарозы и мальтозы) имеют большой разброс (RSD более 1,9%). Такое поведение пиков на хроматограммах, предположительно, может быть следст-

вием влияния незначительных колебаний содержания натрия гидроксида в составе подвижной фазы, приготовленной в условиях воспроизводимости (в разные дни, разными аналитиками). Пики глюкозы, лактозы и сахарозы могут быть установлены в качестве реперных, т. к. они находятся в середине хроматографического профиля (рис.). При этом время удерживания пика глюкозы наиболее стабильно в условиях воспроизводимости. Таким образом, были рассчитаны времена удерживания пиков каждого компонента СО относительно времени удерживания пика глюкозы (табл. 3).

Как показано в табл. 3, относительные времена удерживания пиков каждого компонента относительно пика глюкозы имеют достаточно стабильные значения (RSD не более 1,6%).

Таким образом, в качестве аттестованной характеристики кандидата в СО можно выбрать один или несколько параметров пика из вышеперечисленных (эффективность хроматографической колонки, фактор симметрии, абсолютное или относительное время удерживания и разрешение между пиками). Эффективность хроматографической колонки за весь период наблюдений значительно выше минимальных фармако-

пейных требований, а фактор симметрии уже имеет довольно узкий диапазон значений по фармакопейным требованиям. В свою очередь, фактор разрешения, являясь отношением разницы между временами удерживания пиков к сумме их ширины на полувысоте, позволяет одновременно контролировать и разрешение между пиками, и время удерживания. Следовательно, наиболее значимым параметром является фактор разрешения между пиками.

Таким образом, в качестве аттестованной характеристики кандидата в СО целесообразно установить допустимый диапазон значений фактора разрешения между парами пиков сорбитол/маннитол и маннитол/трегалоза, т. к. они имеют критически близкие и в то же время достаточно стабильные времена удерживания.

Значения фактора разрешения между пиками трегалоза/глюкоза, глюкоза/лактоза, лактоза/сахароза и сахароза/мальтоза значительно больше, чем значение минимального фактора разрешения, установленного регуляторными требованиями, однако имеют большой разброс — RSD 5,9–7,5% (табл. 1). Поэтому для пиков трегалоза/глюкоза, глюкоза/лактоза, лактоза/сахароза и сахароза/мальтоза целесообразно установить полуколичественную аттестованную характеристику в виде минимально допустимого значения фактора разрешения.

Присвоение аттестованной характеристики

Для установления значений аттестованной характеристики СО испытания проводили два оператора на двух хроматографических системах с применением колонок разных серий. Объем выборки — 46.

Диапазон значений фактора разрешения между парами пиков рассчитывали как среднее значение $\bar{X}_{cp} \pm 2S$, где S — стандартное отклонение при $n=46$ [1, 4]. Полученные данные приведены в табл. 4.

Таким образом, в качестве значения аттестованной характеристики для кандидата

в СО установлен диапазон значений фактора разрешения между парами пиков сорбитол/маннитол $2,10 \pm 0,32$ и маннитол/трегалоза $2,50 \pm 0,36$. Для пар пиков трегалоза/глюкоза, глюкоза/лактоза, лактоза/сахароза и сахароза/мальтоза установлена полуколичественная аттестованная характеристика в виде минимально допустимого значения фактора разрешения — не менее 3,0. При установлении данной величины, помимо экспериментальных данных, учитывали фармакопейные требования к минимально допустимому значению фактора разрешения.

Выводы

В результате проведенных исследований разработан стандартный образец для внутрилабораторного контроля качества методики количественного определения стабилизаторов углеводной природы в составе биологических лекарственных препаратов методом ионообменной ВЭЖХ с импульсным амперометрическим детектированием. Стандартный образец представляет собой р-р семи стабилизаторов углеводной природы (сорбитол, маннитол, трегалоза дигидрат, глюкоза, лактоза, сахароза и мальтоза моногидрат) с концентрацией каждого компонента около 25 мкг/мл, разлитый в стеклянные ампулы по 2 мл. Консервант — азид натрия в конечной концентрации 0,05%.

Показана стабильность стандартного образца в течение минимум 14 мес. На основании оценки стабильности времен удерживания компонентов стандартного образца, а также значений фактора разрешения проведен выбор аттестованной характеристики и установлено ее значение: диапазон значений фактора разрешения между парами пиков сорбитол/маннитол $2,10 \pm 0,32$ и маннитол/трегалоза $2,50 \pm 0,36$; минимально допустимое значение фактора разрешения для пар пиков трегалоза/глюкоза, глюкоза/лактоза, лактоза/сахароза и сахароза/мальтоза — не менее 3,0.

Таблица 4. Значения факторов разрешения для пар пиков на хроматограммах кандидата в СО
Table 4. Resolution factor values for peak pairs in chromatograms of CRM candidate

№	Оператор	Сорбитол/ маннитол	Маннитол/ трегалоза	Трегалоза/ глюкоза	Глюкоза/ лактоза	Лактоза/ сахароза	Сахароза/ мальтоза
1	Оператор 1 Хроматограф 1 Колонка 2 (n=6)	2,20	2,60	6,07	10,47	4,28	11,15
	Стандартное отклонение	0,11	0,14	0,23	0,56	0,31	0,78
2	Оператор 1 Хроматограф 1 Колонка 1 (n=10)	2,3	2,7	6,1	10,9	4,6	11,5
	Стандартное отклонение	0,07	0,07	0,05	0,07	0,05	0,05
3	Оператор 2 Хроматограф 1 Колонка 1 (n=10)	2,2	2,7	6,1	10,9	4,6	11,6
	Стандартное отклонение	0,05	0,04	0,03	0,10	0,00	0,05
4	Оператор 1 Хроматограф 2 Колонка 1 (n=10)	2,0	2,3	5,9	10,6	4,3	11,8
	Стандартное отклонение	0,04	0,03	0,13	0,15	0,00	0,14
5	Оператор 1 Хроматограф 1 Колонка 2 (n=10)	2,0	2,4	5,7	9,7	4,0	10,2
	Стандартное отклонение	0,04	0,04	0,16	0,08	0,05	0,18
Среднее значение		2,1	2,5	6,0	10,5	4,4	11,3
Стандартное отклонение		0,16	0,18	0,22	0,52	0,26	0,65
Значение аттестованной характеристики ($X_{cp} \pm 2СКО$)		2,1 $\pm$ 0,32	2,5 $\pm$ 0,36	не менее 3,0			

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Устинникова О.Б., Саркисян К.А., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А., Косенко В.В. Требования к материалам раздела по стандартным образцам, представляемым в dossе на биологические лекарственные средства. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024;24(1):7–20. [Volkova R.A. Fadeikina O.V., Ustinnikova O.B., Sarkisyan K.A., Movsesyants A.A., Merkulov V.A., Kosenko V.V. Trebovaniya k materialam razдела po standartnym obrazcam, predstavlyаемым v dossе na biologicheskie lekarstvennyye sredstva [Requirements for the information on reference standards submitted in the dossier for biologicals]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* [Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment]. 2024;24(1):7–20. (In Russian)]. DOI: 10.30895/2221-996X-2024-24-1-7-20.

2. Минеро А.С., Рунова О.Б., Коротков М.Г., Устинникова О.Б. Разработка методики ионообменной ВЭЖХ для количественного определения стабилизаторов углеводной природы в биологических лекарственных препаратах. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(4):59–64. [Minero A.S., Rounova O.B., Korotkov M.G., Ustinnikova O.B. Razrabotka metodiki ionoobmennoj VEZHKH dlya kolichestvennogo opredeleniya stabilizatorov uglevodnoj prirody v biologicheskikh lekarstvennykh preparatah [Development of an ion-exchange HPLC technique for the quantitative determination of carbohydrate stabilizers in biological medicinal products]. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2023;57(4):59–64. (In Russian)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-4-59-64.

3. Минеро А.С., Рунова О.Б., Коротков М.Г., Устинникова О.Б. *Определение стабилизаторов углеводной природы в биологически активных препаратах*. Патент ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. RU 2816030. МПК G01N 30/06 (2006.01), G01N 30/64 (2006.01), G01N 30/34 (2006.01). Заявка RU2023118379 А. Дата подачи 12.07.2023. Дата публ. 25.03.2024. [Minero A.S., Rounova O.B., Korotkov M.G., Ustinnikova O.B. *Opredelenie stabilizatorov uglevodnoj prirody v biologicheskii aktivnykh*

- preparatah [Determination of carbohydrate stabilizers in biologically active preparations]. Patent of FGBU "NCESMP" of Minzdrav Rossii. RU 2816030. MPK G01N 30/06 (2006.01), G01N 30/64 (2006.01), G01N 30/34 (2006.01). Application RU2023118379 A. Date of submission 12.07.2023. Date of publication 25.03.2024. (In Russian)].
4. Фадейкина О.В., Волкова Р.А. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):44–50. [Fadeikina O.V., Volkova R.A. Razrabotka poryadka attestatsii standartnykh obrazcov biologicheskikh lekarstvennykh sredstv [Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs]. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2017;51(8):44–50. (In Russian)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50.
 5. Bjelosevic M., Zvonar Pobirk A., Planinsek O., Ahlin Grabnar P. Excipients in freeze-dried biopharmaceuticals: Contributions toward formulation stability and lyophilisation cycle optimization. *Int. J. of Pharmaceutics*. 2020;76:1–12. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119029.
 6. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *Reviewer Guidance, Validation of Chromatographic Methods*; FDA, Rockville, MD; 1994.
 7. https://eec.eaunion.org/upload/medialibrary/bd2/Farmakopeya-2020-t1_1.pdf
 8. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
 9. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/khromatografiya/>
 10. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/vysokoeffektivnaya-zhidkostnaya-khromatografiya/>
 11. Rayaprolu B.M., Strawser J.J., Gopal A. Excipients in parenteral formulations: selection considerations and effective utilization with small molecules and biologics. *Drug development and industrial pharmacy*. 2018;44(10):1565–1571. DOI: 10.1080/03639045.2018.1483392.
 12. Strickley R.G., Lambert W.J. A review of formulations of commercially available antibodies. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2021;110(7):2590–2608. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.03.017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Минеро Анастасия Сальвадоровна*, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;
e-mail: minero@expmed.ru

Anastasia S. Minero*, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: minero@expmed.ru

Рунова Ольга Борисовна, к.х.н., ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;
e-mail: runova@expmed.ru

Olga B. Rounova, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: runova@expmed.ru

Фадейкина Ольга Васильевна, к.б.н., ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;
e-mail: fadeikina@expmed.ru

Olga V. Fadeikina, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: fadeikina@expmed.ru

Волкова Рауза Асхатовна, д.б.н., ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;
e-mail: volkova@expmed.ru

Rauza A. Volkova, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: volkova@expmed.ru

Устинникова Ольга Борисовна, к.б.н., ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;
e-mail: ustinnikova@expmed.ru

Olga B. Ustinnikova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: ustinnikova@expmed.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author