

15. К вопросу о проблемах использования ссылочных стандартов / Э.П. Дрягун, М.А. Полякова, О.А. Белан, Н.Т. Алсынбаев // Черная металлургия. Бюллетень научно-технической и экономической информации. - 2019. - Т. 75. - № 10. - С. 1169-1180

Александр Петров², Евгений Сысуев¹, Наталья Новикова²

Aleksandr Petrov², Evgenyi Syusuev¹, Natalya Novikova²

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ В ФАРМАЦИИ**
(Обзор литературы)

SOME FEATURES OF APPLICATION STANDARD SAMPLES IN PHARMACY
(Literature review)

¹ФБУ «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний в Свердловской области» (ФБУ «УРАЛТЕСТ»), г. Екатеринбург

²Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

¹State Regional Center for Standardization, Metrology and Testing
in the Sverdlovsk region” (FBU“ URALTEST ”), Ekaterinburg

²Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg



Петров Александр Юрьевич

Заведующий кафедрой фармации и химии, доктор
фармацевтических наук, профессор

Награжден Почетной грамотой Минздравсоцразвития РФ,
Почетной грамотой Минпромторга РФ



Сысуев Евгений Борисович

Начальник отдела оценки соответствия ФБУ «УРАЛТЕСТ»,
кандидат фармацевтических наук

Сложность и многообразие лекарственных и вспомогательных препаратов, биологически активных добавок в значительной мере влияет на используемые методы анализа ключевых ингредиентов в конечной продукции, а потому используются более точные и современные физико-химические методы анализа, применение которых без

образцов сравнения (стандартных образцов) невозможно. Обсуждаются перспективы и практика применения стандартных образцов в фармацевтическом анализе и анализе биологически активных и пищевых продуктов.

The complexity and variety of medicinal and auxiliary products, biologically active additives significantly affects the methods used for analyzing the key ingredients in the final product, and therefore more accurate and modern methods of analysis are used, the use of which is impossible without comparison samples (standard samples). The prospects and practice of using standard samples in pharmaceutical analysis and analysis of biologically active and food products are discussed.

Ключевые слова: стандартный образец фармакопеи, фармацевтический анализ

Keyword: standard sample of the Pharmacopoeia, pharmaceutical analysis

Современный уровень развития анализа органических соединений все более предполагает использование современных и перспективных физико-химических методов с увеличивающейся точностью и чувствительностью методов анализа. Поэтому переход от традиционных химических методов титрования к сложным приборным сопровождается и кардинальным изменением принципа абсолютных методов анализа, каковыми являются химические, к сравнительным, где ключевым аспектом служит сравнение с неким стандартом, применяемым в качестве 100% вещества или, если применяются международные единицы, в качестве стандарта этой международной единицы. Уже сама такая постановка задачи требует создания стандартов (чистых веществ или стандартной смеси веществ в качестве эталона). Создание эталона предполагает наличие единого международного образца (первичного стандарта) с которым проводится сравнение любого национального стандарта только в таком случае, учитывая глобализацию производства можно обеспечить единство измерения и сопоставимость получаемых результатов (прослеживаемость).

Развитие фармацевтической отрасли, появление и внедрение методов доказательной медицины, совершенствование технологических подходов к синтезу и выделению препаратов из природного сырья сопровождается одновременным увеличением требований к чистоте, а если речь идет о природных веществах к применению чистых оптических изомеров. Еще большая проблема возникает при использовании в качестве лекарственных средств олигопептидов, полисахаридов и прочих сложных природных полимеров. Здесь уже использование привычных методов спектрального анализа недостаточно. Обычно для

стандартного определения подлинности лекарственных препаратов используют инфракрасную спектроскопию (ИК) и ультрафиолетовую спектрофотометрию (УФ), реже другие методы, например ЯМР, но в любом случае все эти методы анализа требуют сравнения с аутентичным образцом, ну или, хотя бы, с наличием стандартизованных спектральных показателей, особенно часто это применяется в ИК спектроскопии для установления подлинности веществ путем сравнения со спектрами из базы данных или картинок самих спектров, для УФ спектрофотометрии в рутинном анализе достаточно характеристических показателей (коэффициент экстинкции, максимум поглощения и т.д.) для ЯМР химсдвига полос поглощения и характер спин-спинового взаимодействия.

Повышение требований по чистоте продуктов, определению сопутствующих примесей, которые в некоторых случаях проявляют высокую токсичность или вызывают побочные явления поставил на первое место методы стандартизации, включающие одновременно и разделение смеси веществ, поскольку ни ИК, ни УФ часто не позволяют определить наличие примеси, не говоря уже о структуре примеси. Наиболее часто стали применяться методы хроматографического анализа – высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газо-жидкостная хроматография (ГЖХ), капиллярный электрофорез и, существенно реже, тонкослойная хроматография (ТСХ). В идеальном случае все перечисленные методы характеризуют физико-химические свойства веществ, которые являются постоянными величинами, но в силу того, что анализ проводится в различных условиях, на различном оборудовании сравнить результаты невозможно. Именно для *прослеживаемости* и сравнимости результатов анализа, проводимых на разном оборудовании, разными людьми и в различающихся условиях необходимо использовать стандартные образцы в качестве критерия сравнения результатов анализа. Только в таком случае можно говорить об единстве измерений и прослеживаемости результатов анализа.

Потребность в СО возникла в начале XX века и была связана с определением показателей качества сырья и материалов. Первые СО были разработаны в промышленно развитых странах для материалов черной металлургии.

Стэли Д. Расберри (Stanley D. Rasberry) [1] подробно описывает историю и этапы изготовления первых СО. Образцы представляли собой чугунную стружку, упакованную в стеклянные банки с этикетками «Standardizing Iron Sample A», «Standardizing Iron Sample D» и поставлялись с данными аттестационного анализа. Техническую значимость этих образцов быстро оценили аналитики. Позже появляются СО других металлургических материалов (некоторые сплавы, железные руды и др.). К 1911 году каталог включал уже 25 наименований СО для химического анализа.

Федеральный институт исследования и испытания материалов Германии (BAM) имеет также столетний опыт создания СО металлургических материалов [2]. В 1912 году был выпущен образец для определения углерода в стали (Normal Steel), а через год было разработано уже 8 СО сталей с различным содержанием углерода.

Началом использования стандартных образцов в фармацевтическом анализе следует считать создание Фармакопейной комиссии Соединенных Штатов Америки в области стандартных образцов в 1931 г. Число стандартных образцов постоянно возрастало, и издание USP 29 NF24 2006 г. (в русском переводе 2009 г.) включало около 1500 стандартных образцов фармакопеи США [3,4]. Одним из этапов развития использования СО является решение Комитета экспертов Всемирной Организации Здравоохранения по спецификациям для фармацевтических препаратов в 1952 г. принять рекомендацию другого комитета ВОЗ – Комитета по биологической стандартизации – о создании коллекции аутентичных (подлинных) химических веществ, состоящей из соединений, ранее применявшихся в качестве международных биологических стандартов. Подлинные химические вещества были необходимы для количественного определения препаратов, описанных в Международной фармакопее, а некоторые из них предназначались для научных исследований [3]. В соответствии с упомянутой выше рекомендацией Комитета экспертов ВОЗ (1952) и соглашением между ВОЗ и Шведским аптечным обществом при Аптечной контрольно-аналитической лаборатории в Стокгольме в 1956 г. был создан Международный справочный центр ВОЗ по химическим стандартным образцам – WHO Centre for Chemical Reference Substances. Стандартные химические образцы впервые были упомянуты в Британской фармакопее издания 1963 г., когда были введены аутентичные вещества для идентификации лекарственных средств методом ИК-спектрометрии, и позже для количественного определения лекарственных препаратов фотометрическими методами [5]. Аналогично стандартные образцы выпускаются Европейской фармакопеей [6], в настоящее время действует EP 9.0 и включает около 2200 СО.

Первые стандартные образцы, разработанные и произведенные в СССР, вошли в Государственную фармакопею IX издания в 1961 г. Так как проблема разработки и производства СО была крайне актуальна в условиях развития фармацевтической промышленности, список СО ежегодно увеличивался. До вступления в силу 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в России было зарегистрировано в виде ФС и ВФС всего около 170 стандартных образцов, причем срок действия этой документации, как правило, давно закончился. Еще печальнее обстоит дело с производством фармакопейных стандартных образцов – в РФ практически отсутствует, причем в ГФ 14 имеется

соответствующие статьи «Стандартные образцы» ОФС.1.1.0007.18 (взамен ст. ГФ Х1, вып.2) и «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» ОФС.1.1.0023.18 (вводится впервые). Однако новые фармакопейные стандартные образцы (ФСО) разрабатываются производителями лекарств, но из-за отсутствия подзаконных актов до сих пор не регистрируются и в реальности используют либо СО зарубежных фармакопей, либо чистые вещества, либо для оригинальных препаратов отечественные ГСО состава [7,8] разрабатываемые и регистрируемые в соответствии с законодательством о ГСО.

В настоящее время ситуация, связанная со стандартными образцами в разных странах мира, отличается. Практически все ведущие фармакопеи мира содержат ссылки на стандартные образцы лекарственных препаратов, а также их использование в физических и физико-химических методах анализа. Однако проблема классификации стандартных образцов не решена и в настоящее время. Данной проблеме посвящен отчет ISO (ISO/TR 10989:2009(E)), в котором была совершена попытка классификации всех химических стандартных образцов в зависимости от их свойств, области применения стандартных образцов, а также материала, использованного для производства стандартных образцов. В целом все стандартные образцы можно разделить на две группы:

- Стандартные образцы фармакопеи
- Стандартные образцы, произведенные другими производителями.

Фармакопейные стандартные образцы. Правильно данный термин звучит как «стандартные образцы фармакопеи» и здесь необходимо остановиться на применяемой в фармакопеях терминологии.

Первичный стандартный образец. Стандартный образец, обладающий подходящими свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующим стандартным образцом. При разработке первичного стандартного образца требуется использовать высокочистое вещество, которое согласно [9,10] должно быть всесторонне охарактеризовано:

- описание вещества с подтверждением его структуры с использованием максимально возможного количества физико-химических методов, в некоторых случаях включая и рентгеноструктурный анализ;
- определение чистоты, включающее определение органических и неорганических примесей, воды, растворителей. Для определения летучих компонентов целесообразно применять включенную в ГФ 14 статью Термический анализ (например, термогравиметрию или ДТА);

- количественное определение, желательное с *неопределенностью аттестованного значения и определением погрешности аттестованного значения.*

Особняком стоит группа стандартных образцов Международной фармакопеи. Стандартные образцы, разрабатываемые и используемые согласно Международной фармакопее, получили название Международные эталонные химические вещества (International Chemical Reference Substances, ICRS). Производством и поставкой данных образцов занимается организация European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), также производящая стандартные образцы, необходимые для контроля качества согласно Европейской фармакопее. *Международные эталонные химические вещества являются первичными* эталонами и могут использоваться не только в качественном и количественном анализе лекарственных препаратов согласно Международной фармакопее, но и для установления вторичных эталонов [11-14]

Отличием стандартных образцов Международной фармакопеи от стандартных образцов Европейской и Американской фармакопеи является нормативная документация, поставляемая вместе со стандартным образцом. Для стандартных образцов Европейской фармакопеи существуют документы под названием «Batch validity statement» и «Leaflet», которые содержат некоторую информацию, а стандартные образцы Американской фармакопеи сопровождаются документом «USP Certificate», не содержащим никаких аналитических данных. Нормативная документация, сопровождающая стандартные образцы WHO, содержит наибольшее количество аналитических данных, характеризующих стандартный образец качественно и количественно, а также его чистоту [13, 14, 15].

Кроме химических стандартных образцов лекарственных препаратов Всемирная организация здравоохранения занимается производством международных стандартных образцов антибиотиков (International Standards for Antibiotics, ISA) и стандартов для биологических препаратов, за их производство отвечает WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS). Две эти группы стандартных образцов используются в первую очередь для сравнения в производстве вторичных эталонов, необходимых для национального и регионального пользования [13].

Вторичный стандартный образец. Стандартный образец, утвержденный путем сравнения с первичным стандартным образцом.

СО свойств: СО, который воспроизводит значения величин, которые характеризуют физические, химические, технические и другие свойства вещества, за исключением величин, которые характеризуют состав.

СО состава: очень широко используются в фармации, в первую очередь для количественных определений субстанций или их примесей.

Фармакопейные стандартные образцы.

Согласно требованиям ГФ 14 кандидаты в фармакопейные стандартные образцы испытываются с помощью различных аналитических методов. Объем испытаний и количество участвующих лабораторий зависит от используемого СО. Обычно требуется соответствие кандидата требованиям соответствующей фармакопейной статьи или ОФС Государственной фармакопеи РФ, другие подходы должны быть обоснованы.

Фармакопейный стандартный образец аттестуют с использованием различных аналитических методов, выбранных для подтверждения его пригодности для данного использования, включенных в разработанный нормативный документ.

Объем проводимых исследований и требования к чистоте СО зависят от его предполагаемого использования.

Важным элементом требований к ФСО является соблюдение условий производства, соответствующих Надлежащей лабораторной практике (GLP).

В зависимости от предполагаемого использования по ГФ 14 ФСО подразделяются:

- *Фармакопейный стандартный образец для установления подлинности.*

К таким стандартным веществам требования по чистоте и индивидуальности могут существенно различаться - это могут быть рацематы, гидраты и индивидуальные вещества. Для биологических объектов такие требования еще более сложные и, часто, важнейшим показателем является идентичность биологического действия и активности.

- *Фармакопейные стандартные образцы для испытания на чистоту и посторонние примеси.*

Такие стандартные образцы могут содержать и специально синтезированные примеси, и выделенные и очищенные ингредиенты. Если выделить и очистить примесь не представляется возможным, СО может быть обогащен данной примесью, либо содержать смесь этих примесей с указанием их концентраций или граничных значений.

- *Фармакопейные стандартные образцы для количественного анализа.*

Оценку качества ФСО, предназначенного для количественного определения физико-химическими методами, осуществляют различными методами. Для определения количественного содержания действующего вещества в ФСО рекомендуется использовать метод, основанный на материальном балансе: сумма всех определенных в ФСО веществ: основное вещество, вода и летучие растворители, минеральные и нелетучие органические примеси, - должна составлять 100%. При вычислении результатов количественного

определения, полученных с использованием ФСО, учитывают фактическое содержание основного вещества в ФСО.

Содержание для ФСО может приводиться в пересчете на действующую часть молекулы в соответствии с требованиями содержания действующего вещества лекарственного препарата. Если ФСО предназначен для использования не для хроматографического метода количественного определения (например, фотометрия или спектрофотометрия в ультрафиолетовой области), необходимо убедиться в отсутствии значимого поглощения примеси (ей) при выбранной длине волны.

ФСО для препаратов растительного или биологического происхождения должны стандартизоваться по действующему ингредиенту – веществу маркеру, а биологические аттестуются по международному стандарту в принятых единицах активности.

При этом понятно, что применение и первичных (международных) стандартных образцов и фармакопейных стандартных образцов весьма дорогостоящее мероприятие, существенно влияющее на целевой продукт. В этой связи в фармацевтической отрасли согласно требованиям надлежащей производственной практики (GMP) с успехом применяется двухуровневая система стандартных образцов:

Фармакопейный СО (ФСО): СО, аттестованный, введенный в действие и распространяемый фармакопейным органом для контроля качества ЛС (т.е. по процедуре как для отраслевого СО) [15]. ФСО используется для проведения арбитражных анализов и для калибровки вторичных СО предприятия (ВСО). ФСО формально признается как первичный СО [16], который стоит в начале цепочки измерений.

Вторичный СО предприятия (ВСО): используется для проведения рутинных анализов, обязательно должен быть откалиброван по ФСО (т.е. это обязательно вторичный СО). ВСО имеет статус СО предприятия.

Применяемая в СССР одноуровневая система включала ГСО - первичный аттестованный СО и РСО –вторичный, получаемый на предприятии чаще всего из аттестованной субстанции. Обычно простой аттестации субстанции недостаточно для аттестации ВСО. Поэтому ведущие фармакопей мира в количественных определениях в ГЛС для сравнительных методов используют соответствующие СО, независимо оттого, насколько чистой является субстанция.

Корректно аттестованные первичные СО являются дорогими для рутинного контроля даже для фармацевтических компаний, которые сами аттестуют их для инновационных препаратов. Крупные фармацевтические предприятия создают специализированные центры, предназначением которых являются аттестация первичных СО для оригинальных

препаратов и калибровка по ним ВСО для обеспечения рутинных анализов. Таким образом соблюдается принцип прослеживаемости результатов анализа.

Важным моментом в применении стандартных образцов следует учитывать, что в большинстве случаев стандартные образцы аттестованы под конкретные методики определения действующих веществ той фармакопеи, которая СО и выпускает. Учитываются условия проведения определения, пробоподготовка и многие другие факторы. Часто в паспорте СО не приводятся метрологические характеристики. Применение СО образцов в иных методиках анализа относится к ответственности потребителя, и производитель не гарантирует точности и прослеживаемости результатов анализа.

Применение ГСО, регистрируемых Росстандартом.

В условиях постоянного увеличения производства и разработки новых лекарственных препаратов увеличивается потребность в стандартных образцах, а также в получении стандартных образцов для новых лекарственных препаратов. В этих случаях производство стандартных образцов вынужденно переходит к производителям [8], а поскольку реально система регистрации ФСО до настоящего времени не реализована приходится руководствоваться законодательство РФ о государственной регистрации стандартных образцов. Первичным стандартным образцом выступает регистрируемый ГСО состава, подлинности, примеси и т.д. Предприятие производя первичный ГСО может также производить и более дешевый вторичный, либо использовать для этой цели аттестованный в установленном порядке субстанцией. Особых требований к содержанию основного вещества, если это не влияет на конечный результат при используемом методе анализа ГЛФ не должно предъявляться, тем самым положительно влияя на конечную стоимость ВСО [15-17].

Производством вторичных эталонов занимаются лаборатории, работающие непосредственно по методикам, утвержденными фармакопеями. Если данная лаборатория применяет в своей работе процедуры, описанные точно в какой-либо из ведущих фармакопей, она должна применять стандартные образцы, описанные и утвержденные именно данной фармакопеей. Так как процесс закупки, транспортировки и хранения первичных эталонов является крайне трудоемким и дорогостоящим, лаборатории могут производить процесс самостоятельного изготовления вторичного эталона путем сравнения его с первичным эталоном какой-либо из фармакопей. Таким образом, появляется возможность получить стандартный образец надлежащего качества и одновременно снизить расходы, связанные с использованием первичного эталона.

В условиях постоянной разработки и усовершенствования продуктов фармацевтического производства возможны ситуации, когда фармакопеи не предлагают стандартных образцов веществ, которые необходимо исследовать. Одним из решений является изготовление лабораторией или фармацевтическим предприятием нужного стандартного образца, который в дальнейшем и будет использоваться в контроле качества лекарственного препарата. Стандартные образцы, произведенные сторонними производителями и не связанные с первичными стандартными эталонами какой-либо из фармакопей, можно разделить на следующие группы:

- Стандартные образцы активных фармацевтических веществ и их примесей;
- Стандартные образцы вспомогательных веществ;
- Стандартные образцы активных веществ, выделенных из растений;
- Стандартные образцы для физико-химических анализов.

Обобщенные требования аккумулировала организация The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), задачей которой является гармонизация требований к регистрации лекарственных средств. Опубликовано и продолжает публиковаться руководства, регулирующие процесс разработки стандартных образцов. В руководстве «Good manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients» (ICHQ7) установлено: «Если первичный стандартный эталон недоступен из официального источника, следует установить «внутренний первичный эталон» («in-house primary standard») [18-20]. «Следует провести соответствующие тесты, чтобы вполне исследовать идентичность и чистоту первичного стандартного эталона. Следует надлежащим образом документировать ход этих тестов». Однако ни руководство ICH Q7, ни другие литературные источники не дают указаний, какие именно тесты необходимо провести в процессе разработки первичного стандартного эталона, чтобы признать его таковым. Стоит сказать, что эти тесты, а также объем проводимых исследований, должны обладать максимальной информативностью и позволять всесторонне охарактеризовать получаемый стандартный образец. Основываясь на анализе литературных источников, а также различной нормативной документации на уже разработанные стандартные образцы, можно выделить несколько обязательных тестов и методов анализа:

Идентификация несколькими различными методами (ПМР-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, ИК-спектрометрия, Масс-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия, в некоторых случаях рентгеноструктурный анализ);

Определение посторонних примесей, наиболее информативными методами, таким как ВЭЖХ с различными детекторами, капиллярный электрофорез, часто лучше несколькими

методами;

Содержание действующего вещества должно быть определено с помощью любого независимого метода, такого как титрование;

Определение воды по методу Карла Фишера;

Определение остаточных органических растворителей;

Определение потери массы при высушивании (суммарное содержание воды и летучих органических растворителей) с применением термогравиметрии и ДТА.

Произведенные стандартные образцы должны соответствовать требованиям, сформулированным в Руководствах ISO и ГОСТ.

В качестве заключения следует отметить, что проблема разработки и применения стандартных образцов для анализа продуктов питания и лекарственных препаратов – задача очень и очень сложная и для снижения затрат денежных средств и времени поставки СО и ФСО целесообразно разрабатывать и внедрять ГСО состава, регистрируемые в соответствии с существующим законодательством.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Raspberry S.D. Standard Reference Materials – The First Century // NIST [сайт]. URL:<http://www.nist.gov/srm/upload/SP260-150.pdf> (дата обращения: 03.06.2015).
2. Certified Reference Materials. Catalogue 12//BAM [сайт]. URL:<http://www.mbh.ru/Catalogues%202011/BAM.pdf> (дата обращения: 03.06.2015).
3. Арзамасцев А. П., Сенов П. Л. Стандартные образцы лекарственных веществ. М.: Медицина. – 1978. - 248 с.
4. USP 29 Фармакопея США. NF 24 Национальный формуляр т.2. пер. на русский язык. М.ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. British Pharmacopoeia 2018 <https://www.pharmacopoeia.com/>.
6. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.2 https://www.edqm.eu/sites/default/files/supplement_pheur-index_9-2_en-2016.pdf
7. 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
8. Петров А.Ю, Сысуев Е.Б., Новикова Н.А., Макарова И.С. Перспективы создания и использования государственных стандартных образцов для проведения анализа лекарственных препаратов на примере триазавирина. Уралтест-инфо. Бюллетень №38, январь-июнь 2016. С.60-66.

9. Андреев Д.П., Козлович А.В. Формирование концепции информационно-аналитической базы стандартных образцов//Ведомости Научного центра ЭСМП,2019,-т.9, №1.-с.49-53.
10. ОФС.1.1.0007.18 Стандартные образцы. ГФ 14, т.1.
11. ОФС.1.1.0023.18 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. ГФ 14.т.1
12. Стандартные образцы в практике зарубежного и отечественного фармацевтического анализа/Миронов А.Н., Сакаева И.В., Саканян Е.И и др.-Ведомости НЦЭСМП,-2012.-№3, с.56-60.
13. Гегечкори В.И. Разработка фармакопейных стандартных образцов для лекарственных средств пептидной структуры.-Дисс. На соиск. Уч. степени канд.фарм.наук, М.-2017.140 с.
14. Пасько Е.И. Разработка стандартного образца для оценки производных хлорофилла.-Автореф. Дисс. На соискание уч. степени канд.фарм.наук, М.-2011 г. 24 с.
15. Леонтьев Д.А. Система вторичных стандартных образцов в лабораториях контроля качества лекарственных средств. //Ведомости НЦЭСМП.-2016, №1.-с.50-55.
16. Роль стандартных образцов в обеспечении качества лекарственных средств: регуляторные и метрологические аспекты/Леонтьев Д.А., Подпружников Ю.В. и др.- Разработка и регистрация лекарственных средств.-2016.-№3(16).-с.180-188.
17. Анчутина Е.А. Современные разработки в области стандартных образцов: обзор международных публикаций.//Стандартные образцы.-2014, №1.-с.27-41.
18. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств./Волкова Р.А., Фадейкина О.В. и др.// Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.-2016.-т.16, №4.-с.229-236.
19. Дорофеев В.Л. Государственные стандартные образцы.// Фармацевтическое обозрение.-2002.-№9.-с.1-9.
20. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Раздел 5.12. Стандартные образцы.с.53-58.