

## ■ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ / REFERENCE MATERIALS

DOI: 10.20915/2687-0886-2020-16-4-27-38

УДК 579.61:620.11:615.281

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ АНТИБАКТЕРИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ  
УТВЕРЖДЕННОГО ТИПА: ПРИНЦИП РАЗРАБОТКИ

© А. Ю. Гуляева, И. В. Кис, С. В. Колячкина, А. Ю. Хрущев

ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств  
для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»), Россия, Москва  
e-mail: kanc@vgnki.ruПоступила в редакцию – 5 октября 2020 г., после доработки – 20 ноября 2020 г.  
Принята к публикации – 25 декабря 2020

*Авторами работы изложены основные принципы процедуры установления метрологических характеристик, разрабатываемых стандартных образцов антибактериальных веществ утвержденного типа. Стандартные образцы антибактериальных веществ утвержденного типа предназначены для аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений. Стандартные образцы могут быть использованы для градуировки, калибровки средств измерений при соответствии метрологических и технических характеристик стандартного образца требованиям методик градуировки, калибровки средств измерений, а также определения чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и продолжительности действующего вещества в лекарственных средствах.*

**Ключевые слова:** стандартный образец утвержденного типа, лекарственное средство, для ветеринарного применения, мониторинг, безопасность пищевой продукции, Таможенный союз

**Ссылка при цитировании:**

Стандартные образцы антибактериальных веществ утвержденного типа: принцип разработки / А. Ю. Гуляева [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2020. Т. 16. № 4. С. 27–38. DOI:10.20915/2687-0886-2020-16-4-27-38.

**For citation:**Gulyaeva A. Yu., Kis I. V., Kolyachkina S. V., Khrushchev A. Y. Certified reference materials of antibacterial substances: principle of development. *Measurement standards. Reference materials*. 2020;16(4): 27–38. DOI:10.20915/2687-0886-2020-16-4-27-38 (In Russ.).

## CERTIFIED REFERENCE MATERIALS OF ANTIBACTERIAL SUBSTANCES: PRINCIPLE OF DEVELOPMENT

© Anastasia Yu. Gulyaeva, Irina V. Kis, Svetlana V. Kolyachkina, Alexei. Y. Khrushchev

The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (VGNKI), Moscow, Russia  
e-mail: kanc@vgnki.ru

Received – 5 October, 2020. Revised – 20 November, 2020.  
Accepted for publication – 25 December, 2020.

*The authors of the publication have described the basic principles of the procedure of defining metrological characteristics of certified reference materials (hereinafter referred to as CRMs) of antibacterial substances that are being developed.*

*CRMs of antibacterial substances are intended for certification of measurement procedures and accuracy control of measurement results. CRMs can be used for graduation, calibration of measuring instruments if their metrological and technical characteristics comply with the procedures of graduation and calibration of measuring instruments, as well as determination of antibiotic sensitivity of pathogenic microorganisms and authenticity of active substances in pharmaceutical drugs.*

**Keywords:** Certified Reference Material, veterinary drug, monitoring, food safety, Customs Union

### Введение

В последние десятилетия наблюдается интенсивное развитие фармацевтической отрасли, что приводит к расширению номенклатуры лекарственных средств для ветеринарного применения, в том числе антибактериальных, повышению требований к их качеству и методам контроля [1].

В настоящее время отмечается рост применения антибактериальных веществ при лечении различных заболеваний бактериальной этиологии. При этом помимо положительного результата от применения антибиотиков имеются и отрицательные стороны их использования. Так, нарушение ветеринарных требований по применению антибактериальных лекарственных средств, а именно, несоблюдение доз, кратности применения, нарушение сроков безопасного использования продукции животноводства приводит к накоплению остаточных количеств фармакологически активных веществ в продуктах животного происхождения, что представляет риск для человека при употреблении данной продукции в пищу [2, 3].

Отмечают негативное воздействие антибиотиков на микрофлору, эндокринную и сердечно-сосудистую систему, риск развития апластической анемии, нарушения обмена веществ, возникновение аллергических реакций, канцерогенного эффекта и др.

Помимо токсического действия чрезмерное и неправильное применение антибактериальных препаратов в ветеринарии приводит к появлению зоонозных микроорганизмов, обладающих как единичной, так и множественной резистентностью [2].

Обеспечение качества и безопасности пищевой продукции и лекарственных средств для ветеринарного применения, находящихся в обращении на территории РФ, является приоритетной задачей для повышения уровня жизни и роста благосостояния населения [4].

В связи с названным обстоятельством были приняты Технические регламенты [5], устанавливающие предельно допустимые уровни содержания остатков лекарственных препаратов, кроме того, антибактериальных веществ в продукции животного происхождения, на основании требований которых на территории Российской Федерации проводится мониторинг безопасности пищевой продукции, в том числе на содержание остатков антибактериальных лекарственных средств [6]. Также проводится контроль качества лекарственных средств для ветеринарного применения, находящихся в гражданском обороте на территории Российской Федерации в соответствии с [7, 8].

Осуществление данных функций требует выполнения точных измерений в испытательных лабораториях, при проведении которых, главным образом, используются

сложные, селективные, высокочувствительные физические и физико-химические методы анализа, для их реализации предполагается использование стандартных образцов (СО) [1, 9].

СО являются одним из ключевых средств обеспечения единства, сопоставимости и прослеживаемости результатов измерений [10].

Проведенный нами анализ сведений о стандартных образцах утвержденных типов, представленных в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений<sup>1</sup> [11], показал отсутствие достаточного количества СО утвержденного типа, необходимых в том числе для метрологического обеспечения измерений, касающихся безопасности пищевой продукции, на которые распространяются технические регламенты; показателей состава и свойств материалов, относящихся к числу испытаний в области ветеринарии и др. [9, 11]. Такая тенденция прослеживается многими авторами в течение последних лет [9, 11, 12].

Настоящая работа посвящена описанию основных принципов разработки СО антибактериальных веществ утвержденного типа для метрологического обеспечения измерений, проводимых на территории Российской Федерации в рамках мониторинга пищевой продукции на соответствие требованиям Технических регламентов Таможенного союза и контроля качества антибактериальных лекарственных препаратов для ветеринарного применения [13, 14].

<sup>1</sup> Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений // Росстандарт: офиц. сайт. URL: <http://fundmetrology.ru>.

## Экспериментальная часть Выбор и приготовление материала стандартного образца

В качестве материалов стандартных образцов использовали высокоочищенные субстанции антибактериальных веществ с сертификатами качества. Для контроля качества исходных материалов СО были разработаны требования входного контроля по органолептическим, физико-химическим показателям на основании требований Государственной Фармакопеи Российской Федерации и зарубежных фармакопей к качеству соответствующих субстанций<sup>2, 3</sup>. В качестве основных показателей, контролируемых при входном контроле материалов стандартных образцов, были выбраны: внешний вид, растворимость, pH раствора, содержание воды или потеря в массе при высушивании, примеси, содержание органических растворителей, подлинность. Особое внимание уделяли определению подлинности материала стандартного образца. Для подтверждения подлинности субстанций использовали различные химические и физико-химические методы, в том числе качественные реакции, а также инструментальные методы: ИК-спектроскопия в среднем диапазоне и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Например, для доказательства идентичности материала стандартного образца состава тилозина

<sup>2</sup> Федеральная электронная медицинская библиотека // Министерство здравоохранения Российской Федерации: офиц. сайт. URL: <http://www.femb.ru>.

<sup>3</sup> EUROPEAN PHARMACOPOEIA ONLINE // Council of Europe. Available: <https://www.coe.int/en>.

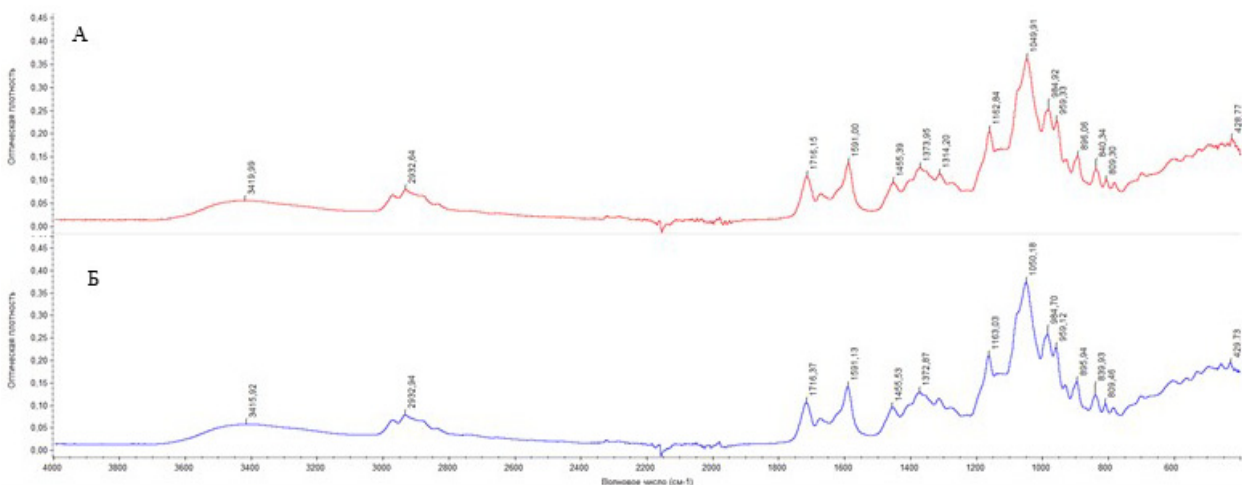


Рис. 1. ИК-спектры референсного спектра тилозина тартрата (А) и материала стандартного образца состава тилозина тартрата (Б)

Fig. 1. Infrared spectrum of tylosin tartrate referential spectrum (A) and material of RM for composition of tylosin tartrate (B)

тарtrate стандартному образцу тилозин тарtrate Американской фармакопеи (референсный спектр) были зарегистрированы спектры в среднем ИК-диапазоне 400-4000 см<sup>-1</sup> (рис. 1) при следующих инструментальных и программных настройках ИК-спектрометра: суммирование 16 измерений, детектор DTGS, светоделитель—KBr, усиление сигнала – 1, скорость 0.6329, диафрагма – 100, интерполяция 2-го уровня, аподизация «N-V сильная», фазовая коррекция Mertz.

Затем проведен анализ полученных ИК-спектров (табл. 1) [15, 16].

Оценку соответствия спектров проводили путем сравнения положения основных полос и их интенсивностей на референсном спектре и спектрах материала стандартного образца состава тилозина тарtrate. Кроме этого был использован пакет программного обеспечения OMNIC (алгоритм классификационного анализа «Search standards»). Данный подход позволяет более точно провести анализ соответствия спектров во всем диапазоне по характеристикам «волновое число» и «интенсивность сигнала» и вычислить суммарный коэффициент корреляции (R) как функцию дисперсии данных по шкале от 0 до 100 % (значение коэффициента 100 свидетельствует о полном соответствии) [17]. Для исследуемой субстанции установлен R = 96,2, что свидетельствует о ее идентичности по строению и химическому составу референсному спектру (согласно документации к программному обеспечению).

Подтверждение подлинности методом ВЭЖХ проводили путем сравнения времени удерживания и формы основных пиков материала стандартного образца и времени удерживания и формы основных пиков основы для сравнения. Примеры полученных профилей элюции веществ представлены на рис. 2.

При соответствии исходных субстанций разработанным требованиям к качеству при входном контроле

от массы исходного сырья отбирали определенное его количество и фасовали в стеклянные прозрачные ампулы для лекарственных средств (рис. 3). На следующем этапе работы отбирали экземпляры СО из партии для проведения исследований по определению метрологических характеристик стандартных образцов.

#### Определение аттестованного значения стандартного образца и оценивание стандартной неопределенности от способа определения аттестованного значения

Оценку аттестованных значений стандартных образцов состава антибактериальных веществ и стандартной неопределенности/погрешности от способа определения аттестованного значения СО проводили по результатам измерений, полученным с использованием разработанных в лаборатории и аттестованных методик измерений массовой доли основного вещества в материалах стандартных образцов с установленными метрологическими характеристиками.

Так, например, при разработке СО состава энрофлоксацина при определении аттестованного значения отбирали случайным образом пробы приготовленного материала СО. В каждой из отобранных проб измеряли массовую долю энрофлоксацина согласно разработанной и аттестованной в ФГБУ «ВГНКИ» Методики измерений массовой доли основного вещества в субстанции энрофлоксацина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при различных уровнях промежуточной прецизионности. Сведения о методике измерений внесены в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений (ФР.1.31.2017.27200) [18]. Разработанная методика основана на применении метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

Таблица 1. Полосы основных характеристических колебаний тилозина тарtrate в исследуемой субстанции

Table 1. Panel of the main characteristical wavings of tylosin tartrate in researched essence

Отнесение	Частота, см <sup>-1</sup>
C=O валентные колебания	1716
C-N валентные колебания	1591
Деформационные колебания CH <sub>2</sub> -, CH <sub>3</sub> -групп	1455
Симметричные и ассиметричные C-O-C валентные колебания в алифатических простых эфирах	1050, 1163, 840
Деформационные колебания в <i>trans</i> RHC=CHR'	985

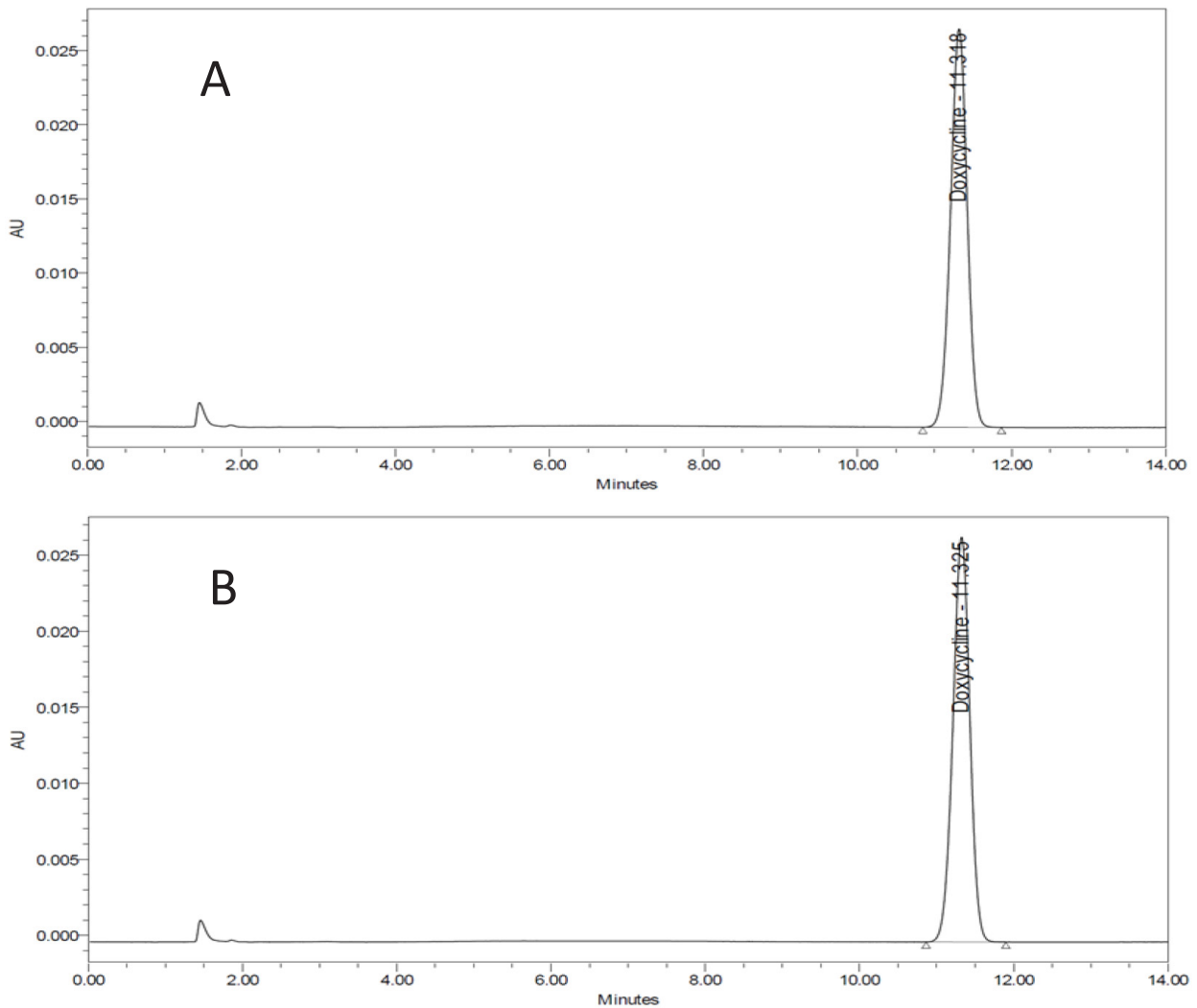


Рис. 2. Профили элюции доксициклина в растворе стандартного образца доксициклина гиклата Американской фармакопеи (A) и растворе материала стандартного образца состава доксициклина гиклата (B)

Fig. 2. Doxycycline elution in the solution of RM for doxycycline hyclate by American pharmacopoeia (A) and the solution of RM for composition of doxycycline hyclate (B)

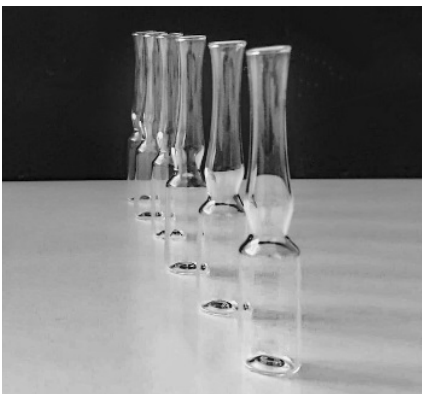


Рис. 3. Прозрачные стеклянные ампулы для фасовки

Fig. 3. Transparent glass ampoules for packaging

со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 210 нм. Метрологические характеристики методики приведены в табл. 2.

Обработку полученных результатов для установления аттестованного значения  $C_0$  и стандартной неопределённости/погрешности от способа определения аттестованного значения  $C_0$  проводили согласно алгоритму, изложенному в РМГ 93 [19]. Результаты определения аттестованного значения  $C_0$ , стандартного отклонения от способа определения аттестованного значения  $C_0$  приведены в табл. 3.

Полученные результаты в дальнейшем использовали для расчета метрологических характеристик  $C_0$ .

Таблица 2. Метрологические характеристики методики измерений массовой доли основного вещества в субстанции энрофлоксацина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, применяемой при установлении аттестованных значений СО

Table 2. Metrological characteristics of the measurement procedure of mass fraction of basic substance in enrofloxacin essence by method of micro-HPLC applied with installation of certified value for the CRM

Измеряемая величина	Диапазон измерений, %	Границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95, \pm\delta_{\text{Д}}$ , %
Массовой доли энрофлоксацина, %	от 80,0 до 100,0	5,1

Таблица 3. Результаты определения аттестованного значения СО состава энрофлоксацина, стандартного отклонения от способа определения аттестованного значения СО

Table 3. Results of determination of certified value for the CRM for enrofloxacin composition and standard deviation from method of certified value for the CRM determination

Номер ГСО в Госреестре СО	Аттестуемая характеристика	Аттестованное значение $\hat{A}$ , %	Стандартное отклонение от способа определения $\hat{A}$ СО, $\sigma_{\text{char}}^{\text{abc}}$ , %
ГСО 10886–2017	Массовая доля энрофлоксацина, %	99,4	2,3

#### Исследование однородности материала стандартного образца

Изучение однородности материалов стандартных образцов проводили одновременно с определением аттестованных значений. При планировании экспериментальных работ по исследованию однородности учитывали, что материалы СО являются дисперсными материалами. В связи с этим исследование неоднородности и оценивание неопределенности/погрешности от неоднородности проводили с применением способа, основанного на многократных измерениях аттестуемого значения в нескольких пробах, отобранных случайным образом от всего объема материала СО согласно аттестованной методике по аттестуемой характеристике.

В случае разработки СО состава доксициклина гиклата от всей партии СО случайным образом отбирали ампулы с материалом СО (N=12), из которых затем брали необходимую массу для проведения измерений (J=2) по аттестуемой характеристике – массовая доля доксициклина гиклата. Измерения в рамках определения однородности проводили согласно разработанной в лаборатории и аттестованной в ФГБУ «ВГНКИ» МУ А-1/066 «Методика измерений массовой доли основного вещества в субстанции доксициклина гиклата спектрофотометрическим методом». Сведения о методике измерений внесены в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений (ФР.1.37.2020.36458) [20]. Методика основана на измерении оптической плотности

Таблица 4. Метрологические характеристики МУ А-1/066 «Методика измерений массовой доли основного вещества в субстанции доксициклина гиклата спектрофотометрическим методом», применяемой при исследовании однородности материала стандартного образца состава доксициклина гиклата

Table 4. Metrological characteristics of MU A-1/066 «Measurement procedure of basic substance mass fraction in doxycycline hyclate essence by spectrophotometric method» applied with research for heterogeneity of RM for doxycycline hyclate composition

Измеряемая величина	Диапазон измерений, %	Расширенная относительная неопределенность при коэффициенте охвата $k=2, U_0^1$ , %
Массовая доля доксициклина гиклата, %	от 90,0 до 102,0 вкл.	3,2

<sup>1</sup> Соответствует характеристике погрешности при доверительной вероятности  $P=0,95$

анализируемого раствора доксициклина гиклата при фиксированной длине волны 254 нм. Метрологические характеристики методики приведены в табл. 4.

Обработку полученных результатов проводили согласно схеме однофакторного дисперсионного анализа в соответствии с положениями РМГ 93 [19]. Результаты приведены в табл. 5.

Полученные результаты в дальнейшем использовали при оценивании расширенной неопределенности аттестованного значения стандартного образца.

### Исследование стабильности материала стандартного образца

Определение стандартной неопределенности от нестабильности материалов стандартных образцов проводили способом изохронного исследования стабильности. При этом использовали «метод ускоренного старения». В основе данного метода лежит усиление воздействия факторов, вызывающих тренд аттестованной характеристики за период времени намного меньше срока годности СО [19]. Для расчета времени старения применяли правило Вант-Гоффа для медленных реакций: скорость реакции при нагреве на 10 °С увеличивается в 2–4 раза.

В случае изучения стабильности материала стандартного образца состава тилозина тартрата нами были определены предполагаемые условия постоянства метрологических характеристик СО: транспортирование СО планируется осуществлять любыми видами транспорта при условии обеспечения сохранности материала СО; СО должен храниться в запаянных ампулах, отдельно от продуктов питания, кормов, в сухом, защищенном от света месте при температуре от +4 °С до –18 °С; предполагаемый срок годности экземпляра стандартного образца состава тилозина тартрата – 4 года.

Ввиду планируемого хранения СО от –18 °С до +4 °С случайным образом отбирали заранее рассчитанное количество необходимых экземпляров СО и закладывали при пониженных и повышенных температурах для изучения долговременной и кратковременной стабильности.

Продолжительность изучения стабильности рассчитывали из предполагаемого срока годности СО – 4 года. При фиксированных значениях температуры хранения продолжительность исследования стабильности  $\tau$  оценивали по формуле:

$$\tau = \frac{T}{2^{\frac{t_1 - t_0}{10}}}, \quad (1)$$

где  $T$  – предполагаемый срок годности экземпляра СО;  $t_0, t_1$  – температура хранения материала СО и температура хранения СО при ускоренном старении соответственно [19].

При температуре предполагаемых условий хранения +4 °С и повышенной температуре +43 °С продолжительность исследования составила 96 дней с периодичностью измерения аттестуемой характеристики один раз в двенадцать дней.

Для проведения исследований по оценке влияния низких температур СО пять экземпляров материала СО помещали в морозильную камеру бытового холодильника, создавали условия хранения при –18 °С. На данном этапе измеряли значение аттестуемой характеристики с периодичностью один раз в пять дней.

Измерения аттестуемой характеристики – массовая доля тилозина – в материале СО состава тилозина тартрата проводили в условиях повторяемости по аттестованной методике измерений МУ А-1/065 «Методика измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии» аналогично измерениям, выполненным для установления аттестованного значения. Сведения о методике измерений внесены в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений (ФР.1.31.2020.36413) [21]. Данная методика измерений массовой доли тилозина в субстанции тилозина тартрата основана на применении метода ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 290 нм.

Обработку результатов, полученных при изучении стабильности стандартного образца в условиях

Таблица 5. Результаты оценивания неоднородности материала СО состава доксициклина гиклата  
Table 5. The results of determining the heterogeneity of the CRM material for the composition of doxycycline hyclate

Аттестуемая характеристика	Результаты промежуточных расчетов				Стандартная неопределенность от неоднородности материала СО, $u_h$ , % (абсолютная)
	$SS_e$	$SS_h$	$\overline{SS}_e$	$\overline{SS}_h$	
Массовая доля доксициклина гиклата, %	5,81	26,56	0,48	2,41	0,98

«ускоренного старения» при повышенной температуре +43 °С и расчет стандартной неопределённости/погрешности от нестабильности материала стандартного образца состава тилозина тартрата проводили согласно положениям ГОСТ ISO Guide 35–2015 [22]. Для оценки влияния пониженных температур на материал СО проводили обработку результатов измерений, полученных при температуре –18 °С согласно [22].

На основании полученных данных в рамках изучения стабильности была рассчитана неопределённость, связанная с наклоном по формуле:

$$s(b_1) = \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}}, \quad (2)$$

и проведена оценка уровня наклона с использованием следующего неравенства:

$$|b_1| < t_{0,95, n-2} \cdot s(b_1), \quad (3)$$

где  $t_{0,95, n-2}$  – критерий Стьюдента ( $t$ -критерий) для  $(n-2)$  степеней свободы.

Результаты представлены в табл. 6.

Полученные данные свидетельствуют о выполнении неравенства и позволяют заключить, что наклоны незначительные, и, следовательно, нестабильность материала СО состава тилозина тартрата не наблюдается.

Исходя из результатов контроля стабильности и испытаний по оценке влияния пониженной

температуры (–18 °С), срок годности СО тилозина тартрата был установлен равным 4 года при хранении при температуре от +4 °С до –18 °С.

Стандартную неопределённость от нестабильности  $u_{stab}$  в момент времени  $t$  и число степеней свободы  $\nu_{stab}$  оценивали по формуле:

$$u_{stab} = s(b_1) T = 3,41 \text{ мкг/мг},$$

где  $s(b_1)$  – стандартное отклонение  $b_1$ ,

$T$  – предполагаемый срок годности СО, дни.

Установленное значение  $u_{stab}$  учитывали при определении расширенной неопределённости аттестованного значения СО.

### Метрологические характеристики стандартного образца

Полученные результаты в ходе проведения экспериментальных работ по оцениванию аттестованного значения, однородности и стабильности материалов стандартных образцов учитывались при установлении метрологических характеристик СО.

В качестве примера в табл. 7 и 8 приведены составляющие погрешности СО состава энрофлоксацина и метрологические характеристики СО состава энрофлоксацина.

### Результаты и их обсуждение

Показан принцип и порядок разработки стандартных образцов антибактериальных веществ утвержденного типа.

Таблица 6. Результаты изучения стабильности СО состава тилозина тартрата и оценки влияния пониженных температур

Table 6. Results of studying the stability of the RM composition of tylosin tartrate and evaluating the effect of low temperatures

Вид исследования	$s(b_1)$	Критерий Стьюдента ( $t$ -критерий) для $(n-2)$ , $t_{0,95, n-2}$	$ b_1  < t_{0,95, n-2} \cdot s(b_1)$
Изучение стабильности в условиях «ускоренного старения» при повышенной температуре (при +43 °С)	0,00239	2,365, при $n=7$	$10,00201 < 0,00565$
Исследования влияния пониженных температур на материал СО (при –18 °С)	0,004887	2,776, при $n=4$	$10,0013741 < 0,013567$

Таблица 7. Составляющие погрешности СО состава энрофлоксацина

Table 7. Error contribution of CRM for enrofloxacin composition

Номер ГСО в Госреестре СО	Аттестуемая характеристика	$\sigma_{char}$ , %	$\sigma_h$ , %	$\sigma_{stab}$ , %	$\Delta(\hat{A})$ , %
ГСО 10886–2017	Массовая доля энрофлоксацина, %	2,3	1,1	0,7	5,2





Таблица 8. Метрологические характеристики стандартного образца состава энрофлоксацина  
Table 8. Metrological characteristics of reference materials for enrofloxacin composition

Номер ГСО в Госреестре СО	Аттестуемая характеристика	Аттестованное значение, %	Границы абсолютной погрешности аттестованного значения СО (при $P=0,95$ ), $\pm A$ , %
ГСО 10886–2017	Массовая доля энрофлоксацина, %	99,4	5,2

На настоящий момент в ФГБУ «ВГНКИ», согласно требованиям ГОСТ 8.315 [23], разработаны семь типов стандартных образцов состава антибактериальных веществ [10].

В табл. 9 представлен перечень разработанных СО состава антибактериальных веществ.

СО прошли процедуру испытаний в целях утверждения типа в соответствии с установленными требованиями действующего законодательства и зарегистрированы в Государственном реестре утвержденных типов стандартных образцов.

Разработанные СО антибактериальных веществ утвержденного типа предназначены для аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений.

СО могут быть использованы для градуировки, калибровки средств измерений при соответствии метрологических и технических характеристик стандартного образца требованиям методик градуировки, калибровки средств измерений, а также определения чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и определения подлинности действующего вещества в лекарственных средствах.

В настоящее время разработаны еще два СО состава тилозина тартрата и состава доксициклина гиклата, которые проходят процедуру утверждения Росстандартом.

С учетом потребности в СО ФГБУ «ВГНКИ» продолжает работы по расширению номенклатуры стандартных образцов состава антибактериальных веществ утвержденного типа для метрологического обеспечения измерений параметров продукции животного происхождения и антибактериальных лекарственных средств, характеризующих их безопасность.

#### Вклад соавторов

Гуляева А. Ю.: общее руководство над проведением исследований, сбор и анализ экспериментальных данных, сбор литературных данных, оформление документов по испытаниям СО в целях утверждения типа, подготовка первоначального варианта статьи, перевод на английский язык.

Кис И. В.: сбор литературных данных, редакция текста статьи.

Колячкина С. В.: получение экспериментальных данных, доработка текста.

Хрущев А. Ю.: получение и анализ экспериментальных данных по ИК-спектроскопии, редакция текста статьи.

#### Информация о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 9. Перечень СО состава антибактериальных веществ утвержденных типов, разработанных в ФГБУ «ВГНКИ»

Table 9. List of CRMs for composition of antibacterial substances developed by Russian State Centre for Animal Feed and Drug Standardization and Quality

Номер ГСО в Госреестре СО	Наименование стандартного образца утвержденного типа
ГСО 10308–2013	стандартный образец состава бензилпенициллина натриевой соли
ГСО 10165–2012	стандартный образец состава левомицетина
ГСО 10164–2012	стандартный образец состава тетрациклина гидрохлорида
ГСО 10309–2013	стандартный образец состава стрептомицина сульфата
ГСО 10826–2016	стандартный образец состава цинкбацитрацина
ГСО 10886–2017	стандартный образец состава энрофлоксацина
ГСО 10890–2017	стандартный образец состава окситетрациклина гидрохлорида

## ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьев Д. А. Фармацевтические стандартные образцы // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества ЛС / Под ред. чл.-корр. НАН Украины В. П. Георгиевского. Харьков: Изд-во НТМТ, 2012. Т. 3. С. 1064–1118.
2. Макаров Д. А., Комаров А. А., Селимов Р. Н. Обеспечение химической безопасности пищевой продукции в Российской Федерации // Контроль качества продукции. 2017. № 5. С. 21–26.
3. Bataeva D. S., Zaiko E. V. Risks associated with the presence of antimicrobial drug residues in meat products and products of animal slaughter. Theory and practice of meat processing. 2016. Vol. 1. № 3. Pp. 4–13. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2016-1-3-4-13>.
4. Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации: Указ Президента Российской Федерации от 21 января 2020 г. № 20 // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации: офиц. сайт. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202001210021>.
5. О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), которые могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения, в том числе в сырье, и методиках их определения: Решение коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. № 28 // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. URL: <http://docs.cntd.ru/document/556522984>.
6. Об утверждении Правил осуществления мониторинга ветеринарной безопасности территории Российской Федерации: Приказ Минсельхоза России от 22 января 2016 № 22 // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420336883>.
7. Об утверждении Административного регламента исполнения Федеральной службой по ветеринарному и фитосанитарному надзору государственной функции по осуществлению федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств для ветеринарного применения: Приказ Минсельхоза России от 26 марта 2013 г. № 149 (в редакции от 30 декабря 2016 г.) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. URL: <http://docs.cntd.ru/document/499050752>.
8. Об утверждении Порядка осуществления выборочного контроля качества лекарственных средств для ветеринарного применения: Приказ Россельхознадзора от 13 июня 2018 г. № 605 // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации: офиц. сайт. URL: [HYPERLINK «http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201807230012» http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201807230012](http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201807230012).
9. Осинцева Е. В. Тенденции и перспективы развития номенклатуры стандартных образцов в Российской Федерации // Стандартные образцы в измерениях и технологиях: сб. тр. II Международной научной конференции. ФГУП «УНИИМ». Екатеринбург. 2015. С. 68–70.
10. Стандартные образцы в области ветеринарии [А. Ю. Гуляева] // Стандартные образцы в измерениях и технологиях: сб. тр. III Международной научной конференции – ФГУП «УНИИМ». Екатеринбург. 2018. С. 54–55.
11. Осинцева Е. В., Медведевских С. В. Тенденции в области стандартных образцов в России // Стандартные образцы. 2015. № 4. С. 3–21. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2015-0-4-3-21>
12. Студенок В. В., Кремлева О. Н. Стандартные образцы в области здравоохранения и фармацевтической промышленности. Механизмы планирования необходимой номенклатуры стандартных образцов // Проблемы метрологического обеспечения в здравоохранении и производстве медицинской техники: сб. тез. докладов IX Научно-технической конференции. ФГУП «ВНИИОФИ». Сочи. 2019. С. 47–49.
13. Об утверждении Концепции создания и развития метрологического обеспечения физико-химических измерений, выполняемых в области пищевой промышленности: Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 30 января 2018 г. № 167 // Информационно – правовой портал Гарант. URL: <https://base.garant.ru/71883832>.
14. Об обеспечении единства измерений: Федер. закон Рос. Федерации от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собрания Рос. Федерации 11 июня 2008 г.: одобрен Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 18 июня 2008 г. (в редакции от 27 декабря 2019 № 496-ФЗ) // Рос. газета. 2019. 31 декабря.
15. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. М.: МГУ имени М. В. Ломоносова, 2012. С. 4–31.
16. Купцов А. Х., Жижин Г. Н. Фурье-спектры комбинационного рассеяния и инфракрасного поглощения полимеров. Справочник. М.: Физматлит. 2001. С. 26–29.
17. Baibing L., Julian M., Elaine B. M. Generalized partial least squares regression based on the penalized minimum norm projection // Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 2004. Vol. 72. № 1. Pp. 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2004.01.026>.
18. Методики измерений массовой доли основного вещества в субстанции энрофлоксацина // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений: офиц. сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/274813>
19. РМГ 93–2015 ГСИ. Государственная система обеспечения единства измерений. Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов. М.: Стандартинформ, 2016. 27 с.
20. МУ А-1/066 «Методика измерений массовой доли основного вещества в субстанции доксицилина гиклата спектрофотометрическим методом» // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений: офиц. сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1019035>
21. МУ А-1/065 «Методика измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии» // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений: офиц. сайт.

URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1016125>

22. ГОСТ ISO Guide 35–2015 Стандартные образцы – Общие и статистические принципы сертификации (аттестации). М.: Стандартиформ, 2016. 61 с.
23. ГОСТ 8.315–97 ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения, М.: Стандартиформ, 2008. 28 с.

## REFERENCES

1. Leontev D. A. Pharmaceutical reference materials. In: Analytical chemistry in development, standardization and control of pharmaceuticals. In 2 vol. of vol. 1. Georgiyevskii V. P. (eds.). Publ. NTMT, Kharkov, 2012, Vol. 3, Pp. 1064–1118. (In Russ.).
2. Makarov D. A., Komarov A. A., Selimov R. N. Ensuring the chemical safety of food products in the Russian Federation. *Kontrol' kachestva produktsii*. 2017;(5):21–26. (In Russ.).
3. Bataeva D. S., Zaiko E. V. Risks associated with the presence of antimicrobial drug residues in meat products and products of animal slaughter. *Theory and practice of meat processing*. 2016;1(3):4–13. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2016-1-3-4-13>.
4. Decree of the President of the Russian Federation of January 21, 2020 No. 20 «On approval of the Doctrine of food security of the Russian Federation». Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202001210021>.
5. Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated February 13, 2018 No. 28 «On the maximum permissible levels of residues of veterinary medicinal products (pharmacologically active substances) that may be contained in unprocessed food products of animal origin, including raw materials, and methods for their determination». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/556522984>.
6. Order of the Ministry of Agriculture of Russia dated January 22, 2016 No. 22 «On approval of the Rules for monitoring the veterinary safety of the territory of the Russian Federation». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/420336883>.
7. Order of the Ministry of Agriculture of Russia dated March 26, 2013 No. 149 (as amended on December 30, 2016) «On approval of the Administrative Regulations for the execution by the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Supervision of the state function of exercising federal state supervision in the field of circulation of medicines for veterinary use». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/499050752>.
8. Order of the Rosselkhozadzor dated June 13, 2018 No. 605 «On approval of the Procedure for selective quality control of medicinal products for veterinary use. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201807230012>.
9. Osintseva E. V. Trends for development of reference material list in the Russian Federation. In: Proceedings II International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology». Ekaterinburg, 14–18 September 2015. UNIIM Publ., 2015, Vol. Ru, 68–70 pp. (In Russ.).
10. Guljaeva A. Ju., Kis I. V., Koljachkina S. V., Komarov A. A. Veterinary reference materials. In: Proceedings III International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology». Ekaterinburg, 11–14 September 2018. UNIIM Publ., 2018, Vol. Ru, 54–55 pp. (In Russ.).
11. Osintseva E. V., Medvedevskikh S. V. Trends in field of reference materials in Russia. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2015;(4):3–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2015-0-4-3-21>
12. Studenok V. V., Kremleva O. N. Standard samples for the healthcare and pharmaceutical industries. Mechanisms for planning the required nomenclature of reference materials. In: Collection of abstracts of the IX Scientific and technical conference «Problems of metrological support in health care and production of medical equipment». Sochi, FGUP «VNIIOFI» Publ., 2019, 47–49 pp. (In Russ.).
13. Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated January 30, 2018 No. 167 «On approval of the Concept for the creation and development of metrological support for physical and chemical measurements performed in the food industry». Available at: <https://base.garant.ru/71883832>.
14. Federal law «On ensuring the uniformity of measurements» No. FZ-102 of 26/06/2008. Moscow. (In Russ.).
15. Tarasevich B. N. IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference materials. MGU imeni M. V. Lomonosova Publ., Moscow, 2012, 4–31 pp. (In Russ.).
16. Kupcov A. H., Zhizhin G. N. Fourier transform spectra and infrared absorption spectra of polymers. Directory. Moscow, Fizmatlit Publ., 2001, 26–29 pp. (In Russ.).
17. Baibing L., Julian M., Elaine B. M. Generalized partial least squares regression based on the penalized minimum norm projection. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*. 2004;72(1):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2004.01.026>.
18. Methods for measuring the mass fraction of the main substance in the enrofloxacin substance. Available at: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/274813>. (In Russ.).
19. RMG 93–2015 State system for ensuring the uniformity of measurements. Estimation of metrological characteristics of reference materials. Moscow, Standardinform, 2016. 27 p. (In Russ.).
20. MU A-1/066 «Methods for measuring the mass fraction of the main substance in the substance of doxycycline hyclate by the spectrophotometric method». Available at: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1019035>. (In Russ.).
21. MU A-1/065 «Method of measuring the content of tylosin in the substance of tylosin tartrate by high performance liquid chromatography». Available at: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1016125>. (In Russ.).
22. GOST ISO Guide 35–2015 Reference materials. General and statistical principles for certification. Moscow, Standardinform Publ., 2016, 61 p. (In Russ.).
23. GOST 8.315–97 GSI. Reference materials for composition and properties of substances and materials. Basic Provisions, Moscow, Standardinform, 2008. 28 p.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гуляева Анастасия Юрьевна** – канд. биол. наук, заместитель заведующего отделом контроля за безопасностью обращения фармакологических лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ».

Российская Федерация, 123022, г. Москва,  
Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: a.gulyaeva@vgnki.ru  
ORCID iD: 0000-0001-6493-9701

**Кис Ирина Владимировна** – канд. биол. наук, заведующий отделом контроля за безопасностью обращения фармакологических лекарственных средств

Российская Федерация, 123022, г. Москва,  
Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: irina.kis@vgnki.ru

**Колячкина Светлана Викторовна** – канд. хим. наук, заместитель заведующего отделом контроля за безопасностью обращения фармакологических лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ».

Российская Федерация, 123022, г. Москва,  
Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: s.kolyachkina@vgnki.ru

**Хрущев Алексей Юрьевич** – канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории контроля качества лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ».

Российская Федерация, 123022, г. Москва,  
Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: a.hrushev@vgnki.ru  
Researcher ID: AAD-5363-2019

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia Yu. Gulyaeva** – PhD (Biol.), Deputy Head of the Department for Pharmaceutical Medicines Safety Control (VGNKI).

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow,  
123022, Russian Federation  
e-mail: a.gulyaeva@vgnki.ru  
ORCID iD: 0000-0001-6493-9701

**Irina V. Kis** – PhD (Biol.), Head of the Department for Pharmaceutical Medicines Safety Control (VGNKI).

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow,  
123022, Russian Federation  
e-mail: irina.kis@vgnki.ru

**Svetlana V. Kolyachkina** – PhD (Chem.), Deputy Head of the Department for Pharmaceutical Medicines Safety Control (VGNKI).

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow,  
123022, Russian Federation  
e-mail: s.kolyachkina@vgnki.ru

**Alexei Y. Khrushchev** – PhD (Chem.), leading researcher, laboratory for quality control of medicines, Department for Pharmaceutical Medicines Safety Control (VGNKI).

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow,  
123022, Russian Federation  
e-mail: a.hrushev@vgnki.ru  
Researcher ID: AAD-5363-2019

