

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ







Обзорная статья


УДК 615:615.33:53.089.68

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-4-17-26>



Стандартные образцы состава фармацевтических субстанций противомикробных препаратов

Е. В. Кулябина¹  , А. Е. Щекотихин² , А. Н. Тевяшова³ ,
Т. В. Кулябина¹ , В. В. Морозова^{1,3} 

¹ ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологической службы», г. Москва, Россия
 kuliabina@vniims.ru

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе», г. Москва, Россия

³ Fresno State University, Fresno, California, USA

Аннотация: В настоящее время в связи с нарушением цепей поставок стало довольно проблематично, а зачастую невозможно приобретение и использование стандартных образцов фармацевтических субстанций зарубежного производства. Как следствие сложившейся непростой ситуации с недостаточной номенклатурой стандартных образцов утвержденного типа (ГСО) перед производителями и разработчиками ГСО встали неотложные задачи создания таких ГСО. Разработка стандартных образцов состава фармацевтических субстанций противомикробных препаратов позволит решить насущные вопросы укрепления технологического суверенитета России, минимизировать импортозависимость отраслей российской экономики, обеспечит достижение целевых показателей Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации. Настоящее исследование призвано обобщить опыт создания ГСО фармацевтических субстанций и определения их основных характеристик, нормируемых как в Государственной Фармакопее Российской Федерации, так и в нормативных документах системы обеспечения единства измерений. Основная значимость исследования состоит в применении приведенных в работе выводов для создания современных ГСО, способных не просто импортозаместить стандартные образцы зарубежного производства, а и временами опередить другие страны.

Ключевые слова: стандартный образец, фармацевтические субстанции, противомикробные препараты, метрологическая прослеживаемость, Стратегия научно-технологического развития РФ

Ссылка при цитировании: Стандартные образцы состава фармацевтических субстанций противомикробных препаратов / Е. В. Кулябина [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 4. С. 17–26. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-4-17-26>


Статья поступила в редакцию 16.02.2023; одобрена после рецензирования 20.03.2023; принята к публикации 25.05.2023.

REFERENCE MATERIALS

Research Article

Reference Materials for the Composition of Antimicrobial Substances

Elena V. Kulyabina¹  , Andrey E. Shchekotikhin² , Anna N. Tevyashova² ,
Tatiana V. Kulyabina¹ , Valeria V. Morozova^{1,3} 

¹All-Russian Scientific Research Institute for Metrological Service, Moscow, Russia
 kuliabina@vniims.ru

²G. F. Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

³California State University, Fresno, California, USA

Abstract: The present study aims to generalize the experience of creating state reference materials (GSOs) of active substances and determine their main characteristics, standardized both in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and in the regulatory documents of the measurement uniformity assurance system. In connection with the violation of supply chains, the acquisition and use of foreign reference active substances became quite problematic or even impossible. As a consequence of the current difficult situation with the insufficient nomenclature of GSOs, the domestic manufacturers and developers faced urgent problems in creating them. The development of antimicrobial reference active substances will solve urgent issues of strengthening the technological sovereignty of Russia, minimize the import dependence of the Russian economy, as well as ensure the targets of the Strategy for Scientific and Technological Development of the Russian Federation to be achieved. The conclusions of the study can be applied in creating GSOs to substitute imported reference materials or surpass their level.

Keywords: reference material, active substances, antimicrobials, metrological traceability, RF scientific and technological development strategy

For citation: Kulyabina E. V., Shchekotikhin A. E., Tevyashova A. N., Kulyabina T. V., Morozova V. V. Reference materials for the composition of antimicrobial substances. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(4):17–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-4-17-26>

The article was submitted 16.02.2023; approved after reviewing 20.03.2023; accepted for publication 25.05.2023.

Введение

Противомикробные средства являются одной из наиболее широко используемых групп лекарственных средств. Они применяются в различных областях медицины как в качестве лечебных препаратов, так и в профилактических целях. Контроль качества лекарственных средств согласно требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации, как правило, предусматривает использование стандартных образцов, в том числе и фармакопейных СО [1–3].

Необходимость применять СО не только основной субстанции, но также и ее примесей, законодательно закреплена в нормативных правовых актах и в Государственной Фармакопее Российской Федерации.

На сегодняшний день нарушение цепи поставок стандартных образцов состава и свойств фармацевтических субстанций (СО), производимых за рубежом¹, привело к проблемам при производстве лекарственных средств, поскольку СО действующих веществ и их примесей используются производителями ежедневно в качестве основы для сравнения характеристик при выпуске каждой серии препаратов. Учитывая возникшие логистические

¹Стандартные образцы состава и свойств фармацевтических субстанций, производимые в соответствии с требованиями Фармакопеи США (USP), Европейской Фармакопеи (European Pharmacopoeia, EP), Фармакопеи Великобритании (British Pharmacopoeia, BP), выпускаемые Национальным институтом биологических стандартов и контроля Великобритании (NIBSC) и национальными метрологическими институтами других стран.

сложности поставки СО фармацевтических субстанций, возникает потребность в решении насущных вопросов их импортозамещения в интересах укрепления технологического суверенитета России.

Сравнительный анализ СО, необходимых при производстве лекарственных препаратов, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, и СО, зарегистрированных в ФИФ ОЕИ, по состоянию на май 2022 г. показал отсутствие СО утвержденных типов активных фармацевтических субстанций, противомикробных препаратов [4–6], в том числе аминогликозидов, оксалзолидинов, гликопептидов, макролидов и линкомицинов. Учитывая требования постановления Правительства РФ от 14 апреля 2022 г. № 653, а также общие требования Федерального закона от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ, перед научным сообществом России встает задача разработки унифицированного подхода, обобщающего лучшие практики полных исследований характеристик СО фармацевтических субстанций и их

примесей. Выполнение этой работы будет способствовать укреплению технологического суверенитета России, минимизации импортозависимости отраслей российской экономики от зарубежных поставок. Стоит отметить, что идея и содержание исследования относятся к наиболее значимым направлениям развития науки, влияющим на мировую науку в целом и области биотехнологий, физической химии, клеточных технологий [7].

Целью данного исследования является обобщение информации о существующих отечественных СО утвержденных типов активных фармацевтических субстанций, а также установление обобщенных подходов к разработке и характеристике СО фармацевтических субстанций противомикробных препаратов.

Терминология

В табл. 1 приведены определения СО, данные в Международном словаре по метрологии (VIM 3) и Государственной Фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания.

Таблица 1. Терминология по стандартным образцам

Table 1. Reference material terminology

Международный словарь по метрологии (VIM 3)	Государственная Фармакопея РФ XIV
<p>5.13 (6.13) <i>Стандартный образец (СО)</i> – материал, достаточно однородный и стабильный в отношении определенных свойств для того, чтобы использовать его при измерении или при оценивании качественных свойств в соответствии с предполагаемым назначением</p>	<p><i>Стандартные образцы (СО)</i> – вещества, посредством сравнения с которыми осуществляется контроль качества исследуемых лекарственных средств с помощью физико-химических и биологических методов в целях подтверждения соответствия лекарственных средств требованиям нормативной документации, установленным при осуществлении государственной регистрации, и которые применяются для калибровки стандартных образцов производителя лекарственных средств, используемых для контроля качества и иных целей при обращении лекарственных средств. <i>Фармакопейный стандартный образец (ФСО)</i> – стандартный образец, произведенный в соответствии с фармакопейной статьей (ФС). [ОФС.1.1.0007.18. Стандартные образцы]</p>
<p>5.14 (6.14) <i>Аттестованный стандартный образец (АСО)</i> – стандартный образец с сопроводительной документацией, выданной авторитетным органом, в которой указано одно или более значений определенно-го свойства с соответствующими неопределенностями и прослеживаемостью, которые установлены с использованием обоснованных процедур</p>	<p><i>Аттестация стандартных образцов</i> – исследование, направленное на установление значений аттестованных характеристик в соответствии с программой и/или методикой испытаний, с последующим оформлением надлежащих документов (паспорта, инструкции по применению СО, макетов этикетки первичной и вторичной упаковки). Аттестация СО предполагает проведение испытаний по исследованию однородности, стабильности, определению оптимальных условий хранения и транспортировки. <i>Аттестованное значение стандартных образцов</i> – значение аттестуемой характеристики СО, установленное при его аттестации и приводимое в паспорте и других документах на СО с указанием его погрешности или неопределенности. Аттестованное значение представляют числом, выражающим значение воспроизводимой СО величины в установленных единицах. [ОФС.1.1.0007.18. Стандартные образцы]</p>

Фармацевтические субстанции – лекарственные средства в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность.

Противомикробные препараты – вещества природного, полусинтетического или синтетического происхождения, которые вызывают гибель бактерий, возбудителей микозов, вирусных заболеваний и протозойных инфекций (вызванных простейшими) или задерживают их размножение.

Антибиотики – соединения природного происхождения, а также полусинтетические или синтетические аналоги, подавляющие в низких концентрациях (до 1 мкг/мл) развитие микроорганизмов. В первую очередь их действие направлено на бактерии и грибы, но в отдельных случаях они применяются как цитостатические (противоопухолевые препараты), ряд из них способен блокировать репликацию вирусов [8].

Материалы и методы

В большинстве случаев в качестве материалов для изготовления СО применяются коммерчески доступные субстанции известных производителей, снабженные сертификатами анализа с указанием массовой доли основного компонента и желателно с приведением методов анализа. Или же производители СО сами синтезируют и очищают материал СО. Однако не всегда информация о массовой доле и методах доступна, в таком случае необходимо проведение обязательной процедуры идентификации основной субстанции. В качестве основного физико-химического метода идентификации могут выступать ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия или ИК-спектрометрия [9, 10].

Общая фармакопейная статья «ОФС.1.1.0007.18. Стандартные образцы» устанавливает методы испытаний: для структурного описания – это спектрометрия ЯМР, масс-спектрометрия, инфракрасная спектрометрия, элементный анализ; для определения чистоты – это определение содержания органических примесей, воды, остаточных растворителей, потери в массе при высушивании, неорганических примесей; для количественного определения – это метод баланса масс. При испытаниях СО фармацевтических субстанций с целью утверждения типа в обязательном порядке необходимо определение содержания родственных соединений.

В качестве примера рассмотрим разработанные совместно ФГБНУ «НИИНА им. Г. Ф. Гаузе»

и ФГБУ «ВНИИМС» СО антибиотиков. В результате работы² были созданы ГОСО 11413-2019 – состава на-тамицина, ГОСО 11532-2020 – состава оливомицина А, ГОСО 11532-2020 – массовой доли амфотерицина Б, разработана референтная методика измерений (РМИ) состава (чистоты) исходных фармацевтических субстанций: Амфотерицин Б, Оливомицин А, Натамицин. Главной особенностью этих СО является то, что они соответствуют как нормам Фармакопеи РФ, так и ГОСТАм системы обеспечения единства измерений (ГОСТ системы ОЕИ). В ходе исследования установлено, что значение погрешности установленных метрологических характеристик ГОСО фармацевтических субстанций, представленных в табл. 2, напрямую зависит от качества исходного материала СО субстанции, процесса синтеза и очищения.

Указанная референтная методика устанавливает требования, относящиеся к условиям проведения операций, выполнение которых обеспечивает получение приведенных результатов измерений с установленными показателями точности. При разработке РМИ были проведены работы по выбору методов измерений, применяемого оборудования, рассчитан полный бюджет неопределенности. В методике измерений состава (чистоты) исходных фармацевтических субстанций использован метод измерений, при реализации которого массовая доля анализируемой фармацевтической субстанции определяется как «100 % минус примеси».

Обобщив результаты проведенных испытаний и выработанные подходы к методам характеристики СО антибиотиков, можно сформулировать нижеследующие тезисы.

В случае если производителю СО необходимо достичь соответствия требованиям Государственной Фармакопеи РФ и ГОСТАм системы ОЕИ, необходимо

² Работа выполнена в рамках опытно-конструкторской работы «Биоаналитика», составной части опытно-конструкторской работы «Компонент», государственный контракт от 16.06.2017 № 120–93.

Данная опытно-конструкторская работа выполнялась с целью обеспечения комплексного развития метрологического обеспечения в области биоаналитических измерений; создания средств и методов метрологического обеспечения измерений в области биоаналитических измерений, включая измерения в лабораторной диагностике; обеспечения достоверных результатов измерений, получаемых с применением средств измерений, путем создания стандартных образцов фармацевтических субстанций; обеспечения достоверности измерений состава (чистоты) исходных фармацевтических субстанций, применяемых для изготовления лекарственных препаратов, прослеживаемых в соответствии с законодательством об обеспечении единства измерений.

проводить испытания для определения следующих характеристик:

- внешний вид;
- растворимость;
- идентификация (или «подлинность» в терминологии Государственной Фармакопеи РФ) и подтверждение химической структуры субстанции обычно проводятся первичным методом ЯМР-спектromетрии, методом ВЭЖХ–МС/МС, методом спектрофотометрии в ультрафиолетовом диапазоне и видимой области, методом спектрометрии в инфракрасной области;
- определение массовой доли основного компонента субстанции проводится методом массового баланса, когда из 100 % вычитают массовые доли всех примесей;
- родственные соединения определяются методами газовой хроматографии (ГХ) или ВЭЖХ, остаточные органические растворители, например, – методом ГХ;
- неорганические примеси, например, суммарное количество – методом определения сульфатной золы, поэлементно – методами атомно-эмиссионной спектрометрии и атомно-абсорбционной спектроскопии;
- так как в фармакопейных статьях на конкретные субстанции нормируется либо содержание воды, либо потеря в массе при высушивании, то в зависимости от субстанции должно определяться или содержание воды – титрованием по Карлу Фишеру, или потеря в массе при высушивании.

Для того, чтобы соблюсти программу испытаний для целей утверждения типа СО, необходимо провести дополнительные к вышеописанным испытания

на однородность СО, кратковременную и долговременную стабильность, установить требования к условиям хранения и транспортирования СО, а также установить срок годности. Установление метрологической прослеживаемости характеристик СО также является обязательным разделом испытаний. Характеристики указанных СО прослеживаются к ГЭТ 196-2015.

Для проведения всех описанных методов испытаний используют поверенные средства измерений утвержденных типов. Например, основными средствами измерений могут быть весы аналитические, дозаторы пипеточные, спектрофотометр, ИК-Фурье-спектрометр, хроматограф жидкостный высокоэффективный, рН-метр, а также мерная посуда, необходимое вспомогательное оборудование, реактивы, растворители.

Результаты и обсуждение

Применив описанные выше подходы к характеристике СО фармацевтических субстанций, были выпущены СО утвержденного типа со следующими аттестованными характеристиками, приведенными в табл. 2.

Рассмотренные в табл. 2 СО применяются при изготовлении разных партий препаратов для проведения анализа и сравнения различных партий каждого препарата между собой. Такую же процедуру проводят в случае изменения технологического процесса или замены вспомогательных веществ, что возможно осуществить при наличии СО состава и свойств указанных препаратов.

Таблица 2. Аттестованные метрологические характеристики ГСО фармацевтических субстанций
Table 2. Certified metrological characteristics of active substance GSOs

Наименование аттестуемой характеристики	Интервал допускаемых аттестованных значений, %	Допускаемые значения относительной расширенной неопределенности, при $P = 0,95$ и $k = 2$, %
ГСО 11413–2019 Стандартные образцы состава натамицина		
Массовая доля натамицина	95,0–99,5	3
Массовая доля родственных соединений	0,1–5	3
Суммарная массовая доля неорганических примесей	0,1–5	3
Массовая доля калия (K) Массовая доля кальция (Ca) Массовая доля натрия (Na)	0,01–5	2
Суммарная массовая доля воды и органических растворителей	0,1–5	3

Окончание табл. 2
End of Table 2

Наименование аттестуемой характеристики	Интервал допускаемых аттестованных значений, %	Допускаемые значения относительной расширенной неопределенности, при $P = 0,95$ и $k = 2$, %
ГСО 11532–2020 Стандартные образцы состава оливомицина А		
Массовая доля оливомицина А	95,0–99,5	3
Массовая доля родственных соединений	0,1–5	3
Суммарная массовая доля неорганических примесей	0,1–5	3
Массовая доля хрома (Cr) Массовая доля кальция (Ca) Массовая доля железа (Fe)	0,01–5	2
Массовая доля ртути (Hg)	0,01–5	2
Суммарная массовая доля воды и органических растворителей	0,1–5	3
ГСО 11532–2020 Стандартные образцы массовой доли амфотерицина Б		
Массовая доля амфотерицина Б	95,0–99,5	3
ГСО 11732–2021 Стандартные образцы состава субстанции грамицидина С гидрохлорида (советского)		
Массовая доля грамицидина С гидрохлорида (советского)	95,0–99,5	6
Массовая доля родственных соединений	0,1–5	3
Суммарная массовая доля неорганических примесей	0,003–5	5
Массовая доля хрома (Cr)	0,001–2	3
Массовая доля кальция (Ca)	0,001–2	2
Массовая доля железа (Fe)	0,001–1	2
Суммарная массовая доля воды и органических растворителей	0,1–5	1

Заключение

В ходе проведенного исследования авторами представлен анализ основных факторов, влияющих на метрологическое обеспечение исследований СО фармацевтических субстанций противомикробных препаратов. Сформулированы основные подходы к методам характеристики СО антибиотиков. Разработанный подход опробован на примере создания стандартных образцов утвержденного типа противомикробных препаратов ГСО 11413-2019, ГСО 11532-2020, ГСО 11532-2020, ГСО 11732-2021.

Разработка отечественного производства СО состава фармацевтических субстанций противомикробных препаратов позволяет решать насущные вопросы

укреплению технологического суверенитета России, минимизации импортозависимости отраслей российской экономики, обеспечения достижения целевых показателей Стратегии научно-технологического развития РФ, приоритетов и перспектив научно-технологического развития Российской Федерации.

Такие ГСО обеспечат получение достоверных и метрологически прослеживаемых результатов измерений, получаемых с применением медицинских изделий, относящихся к средствам измерений.

Благодарности: Работа была выполнена при поддержке государственного контракта ОКР «Компонент»

от 16 июня 2017 г. № 120–93 и его составной части ОКР «Биоаналитика».

Авторы выражают благодарность д-ру техн. наук профессору Льву Константиновичу Исаеву, профессору Александру Юрьевичу Кузину за их поддержку и бесценные советы относительно рассматриваемой темы.

Авторы благодарят д-ра техн. наук Фёдора Владиленича Булыгина за постоянное живое участие в формировании научно-обоснованной позиции авторов.

Авторы выражают благодарность ведущему инженеру ФГБУ «ВНИИМС» Ольге Николаевне Мелковой, ведущему сотруднику ФГБНУ «НИИНА» канд. хим. наук Светлане Евгеньевне Соловьевой, без которых эта работа не могла бы быть выполнена.

Acknowledgments: The work was carried out with the support of the State Contract «Komponent» Research and Development work dated June 16, 2017 No. 120–93 and its integral part «Bioanalitiks» Research and Development work.

The authors express their gratitude to Professor L. K. Isaev and Dr. Sci. (Engineering) Professor A. Yu. Kuzin for their support and invaluable advice on the topic in question, to Dr. Sci. (Engineering) F. V. Bulygin for constant live participation in the formation of a scientifically grounded position of the authors, to Leading Researcher of the FSBI «VNIIMS» O. N. Melkova and Leading Researcher of the FSBSI «NIINA» Cand. Sci. (Chemistry) S. E. Solov'yova for the invaluable contribution to this work.

Вклад соавторов: Кулябина Е. В. – разработка замысла исследования, получение финансирования, разработка методологии, курирование исследования; Щекотихин А. Е. – руководство научно-исследовательской работой, предоставление материалов для

исследования; Тявляшова А. Н. – проведение исследовательских работ, курирование данных; Кулябина Т. В. – проверка и редакция текста статьи, валидация, контроль; Морозова В. В. – написание чернового варианта статьи, подготовка и создание визуальных материалов.

Author Contribution: Kulyabina E. V. – development of research concept, obtaining funding, development of methodology, supervision of research; Shchekotikhin A. E. – management of research work, provision of research materials; Tevyashova A. N. – conducting research work, curating data; Kulyabina T. V. – text verification and editing, validation, control; Morozova V. V. – draft writing, preparation and creation of visual materials.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Материал статьи подготовлен на основе доклада, представленного на V Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 13–16 сентября 2022 г.). Переводная версия статьи на английском языке планируется к публикации в книге Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest. The material of the article was prepared on the basis of the report presented at the V International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology» (Yekaterinburg, September 13–16, 2022). A translated version of the article in English is planned for publication in the book Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств / П. А. Волкова [и др.] // БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16, № 4. С. 229–236.
2. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций / В. А. Меркулов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49, № 11. С. 54–56. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-54-56>
3. Синтез, антиагрегантная и антикоагулянтная активность солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот / К. Г. Гуревич [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55, № 5. С. 3–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-5-3-8>
4. Синтез и характеристика новых 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксидов как потенциальных противомикробных агентов / Г. И. Буравченко [и др.]. // Фармацевтика. 2022. Т. 15, № 2. С. 155. <https://doi.org/10.3390/ph15020155>
5. Омельчук О. А., Тявляшова А. Н., Щекотихин А. Е. Успехи в разработке противогрибковых препаратов на основе полиеновых макролидных антибиотиков // Успехи химии. 2018. Т. 87, № 12. С. 1206–1225. <https://doi.org/10.1070/RCR4841>
6. Соловьева С. Е., Олсуфьева Е. Н., Преображенская М. Н. Химическое модифицирование противогрибковых макролидных полиеновых антибиотиков // Успехи химии. 2011. Т. 80, № 2. С. 103–126. <https://doi.org/10.1070/RC2011v080n02ABEN004145>
7. Гохберг Л. М., Гребенюк А. Ю. Топ-20 фронтиров мировой науки сегодня // Высшая школа экономики. 2022. URL: <https://issek.hse.ru/news/562631350.html?ysclid=l6by0ug657857283217> (дата обращения: 10.08.2022).

8. Щекотихин А. Е., Олсуфьева Е. Н., Янковская В. С. Антибиотики и родственные соединения. М.: Лаборатория знаний, 2022. 511 с.
9. Новые лазерные методы определения подлинности и контроля качества лекарственных средств / В. В. Гончарук [и др.] // Вестник РУДН, сер. Медицина. 2006. № 2 (34). С. 90–95.
10. Методика идентификации материала стандартного образца состава азитромицина с использованием спектральных методов / В. И. Гегечкори [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2021. Т. 17, № 3. С. 21–34. <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2021-17-3-21-34>

REFERENCE

1. Volkova R. A., Fadeikina O. V., Klimov V. I., Sakanyan E. I., Olefir Yu. V., Merkulov V. A. et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(4):229–236. (In Russ.).
2. Merkulov V. A., Sakanyan E. I., Klimov V. I., Shemeryankina T. B., Yashkir V. A., Barmin A. V. Modern approaches to development of reference substances for evaluation of the quality of pharmaceuticals. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(11):54–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-54-56>
3. Gurevich K. G., Urakov A. L., Rozit G. A., Klen E.H., Samorodov A. V., Khaliullin F. A. Synthesis and antiplatelet and anticoagulant activity of thietane-containing 2-(5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4) acetate salts. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(5):3–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-5-3-8>
4. Buravchenko G. I., Maslov D. A., Alam Md. S., Grammatikova N. E., Frolova S. G., Vatlin A. A. Synthesis and characterization of novel 2-acyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1,4-dioxides as potential antimicrobial agents. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):155. <https://doi.org/10.3390/ph15020155>
5. Omelchuk O. A., Tevyashova A. N., Shchekotikhin A. E. Recent advances in antifungal drug discovery based on polyene macrolide antibiotics. *Russian Chemical Reviews*. 2018;87(12):1206. <https://doi.org/10.1070/RCR4841>
6. Solovieva S. E., Olsufyeva E. N., Preobrazhenskaya M. N. Chemical modification of antifungal polyene macrolide antibiotics. *Russian Chemical Reviews*. 2011;80(2):103–126. <https://doi.org/10.1070/RC2011v080n02ABEH004145>
7. Gokhberg L. M., Grebenyuk A. Yu. Top 20 frontiers of world science. In: *Higher School of Economics*. Available via. 2022. (In Russ.). <https://issek.hse.ru/news/562631350.html?ysclid=l6by0ug657857283217> [Accessed: 10 August 2022].
8. Shchekotikhin A. E., Olsuf'eva E. N., Iankovskaya V. S. Antibiotics and related compounds. Moscow: Laboratoriia znanii; 2022. 511 p. (In Russ.).
9. Goncharuk V. V., Syroeshkin A. V., Smirnov A. N., Lesnikov E. V., Popov P. I., Uspenskaya E. V. et al. New laser methods for determining the authenticity and quality control of medicines. *RUDN Journal of Medicine*. 2006;2(34):90–95. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-lazernye-metody-opredeleniya-podlinnosti-i-kontrolya-kachestva-lekarstvennyh-sredstv?ysclid=l6c50cnw2o335279373>
10. Gegechkori V. I., Shulga N. A., Shchepochkina O. I., Gorokhovets N. V., Levko A. A., Chadova N. N. et al. Procedure of matter identification of reference material for composition of azithromycin with use of spectral method. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2021;17(3):21–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2021-17-3-21-34>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

JCGM 200:2012. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) 3rd ed. Available via BIPM. URL: https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_200_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1 (дата обращения: 10.08.2022).

Государственная фармакопея Российской Федерации XIV // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoj-federatsii> (дата обращения: 10.08.2022).

ГЭТ 196-2015 Государственный первичный эталон единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе спектральных методов / институт – хранитель ФГБУ «ВНИИОФИ» // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/12/items/397882> (дата обращения: 10.08.2022).

О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 18 февраля 2022 г. № 208: постановление Правительства Российской Федерации от 14 апреля 2022 г. № 653 // Информационно-правовой портал ГАРАНТ.РУ [сайт]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404384746/> (дата обращения: 10.08.2022).

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 ред. от 11.06.2021 № 170-ФЗ) // КонсультантПлюс [сайт]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904/ (дата обращения: 10.08.2022).

О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 // Сайт Президента России [сайт]. URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/41449> (дата обращения: 10.08.2022).

Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 № 2406-р (в ред. от 24.12.2022) // КонсультантПлюс [сайт]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/ (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.1.0007.18 Стандартный образцы / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС 1.1.0006.15 Фармацевтические субстанции / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.1.005.15 Растворимость / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.1.1.0003.15 Спектрофотометрия в УФ и видимой областях / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-1-0003-15-spektrofotometriya-v-uf-i-vidimoy-oblastyah/> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.1.2.0005.15 Высокоэффективная жидкостная хроматография / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-2-0005-15-vysokoeffektivnaya-zhidkostnaya-hromatografiya/> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.1.2.0004.15 Газовая хроматография / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-2-0004-15-gazovaya-hromatografiya/> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.2.2.0014.15 Сульфатная зола / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-2-2-0014-15-sulfatnaya-zola/> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.1.1.0004.15 Атомно-эмиссионная спектрофотометрия / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-1-0004-15-atomno-emissionnaya-spektrofotometriya/> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.1.1.0005.18 Атомно-абсорбционная спектрометрия // Е-Досье [сайт]. URL: <https://e-ecolog.ru/docs/DpD9SKSnYdLA5wcXyHjA> (дата обращения: 10.08.2022).

ОФС.1.2.1.0010.15 Потеря в массе при высушивании / Государственная фармакопея Российской Федерации XIV 4 // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [сайт]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-0010-15-poterya-v-masse-pri-vysushivanii/> (дата обращения: 10.08.2022).

СИ 15495–02 pH-метры Metrohm Ltd., Швейцария // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/313568> (дата обращения: 10.08.2022).

СИ 36152–07 Дозаторы автоматические и механические одноканальные BIONIT OYJ, Финляндия // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/345455> (дата обращения: 10.08.2022).

СИ 47938–17 Хроматографы жидкостные высокоэффективные ООО ИХ «ЭкоНова», г. Новосибирск // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/359326> (дата обращения: 10.08.2022).

СИ 54391–13 Весы неавтоматического действия Sartorius Weighing Technology GmbH, Германия // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/366830> (дата обращения: 10.08.2022).

СИ 66036–16 Фурье-спектрометры инфракрасные Thermo Fisher Scientific, США // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/379856> (дата обращения: 10.08.2022).

СИ 67389–17 Спектрофотометры JASCO International Co., Ltd, Япония // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/381335> (дата обращения: 10.08.2022).

Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений Российской Федерации [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry>

ФР.Р1.31.2019.00005 Референтная методика измерений состава (чистоты) исходных фармацевтических субстанций: Амфотерицин Б, Оливомоцин А, Натамицин = Reference method for measuring the composition (purity) of the original pharmaceutical substances: Amphotericin B, Olivomycin A, Natamycin // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/8/items/834985>. (дата обращения: 10.08.2022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кулябина Елена Валериевна – канд. техн. наук, начальник лаборатории метрологического обеспечения биологических и информационных технологий ФГУП «ВНИИМС»

Россия, 119361, г. Москва, ул. Озерная, 46
e-mail: kuliabina@vniims.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6076-4569>
Researcher ID: C-5857-2019

Щекотихин Андрей Егорович – д-р хим. наук, профессор РАН, зав. лабораторией химической трансформации антибиотиков, директор Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе 119021, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 11
<https://orcid.org/0000-0002-0286-0958>

Тевяшова Анна Николаевна – д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе 119021, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 11
<https://orcid.org/0000-0003-1091-1011>

Кулябина Татьяна Валериевна – канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ВНИИМС»

Россия, 119361, г. Москва, ул. Озерная, 46
e-mail: t.kulyabina@vniims.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3923-5571>

Морозова Валерия Витальевна – лаборант ФГБУ «ВНИИМС», студент California State University, Fresno

Россия, 119361, г. Москва, ул. Озерная, 46
USA, 5241 N. Maple Ave. Fresno, CA 93740
e-mail: lerapuri@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1251-5872>
Researcher ID: HJY-3009-2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Kulyabina – Cand. Sci. (Eng.), Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Biological and Information Technologies, All-Russian Scientific Research Institute for Metrological Service
46 Ozernaya str., Moscow, 119361, Russia
e-mail: kuliabina@vniims.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6076-4569>
Researcher ID: C-5857-2019

Andrey E. Shchekotikhin – Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Director, G. F. Gause Institute of New Antibiotics

11 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119021, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-0286-0958>

Anna N. Tevyashova – Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Principal Investigator, G. F. Gause Institute of New Antibiotics
11 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119021, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-1091-1011>

Tatiana V. Kulyabina – Cand. Sci. (Phys.-Math. Sci.), Leading Researcher, All-Russian Scientific Research Institute for Metrological Service
46 Ozernaya str., Moscow, 119361, Russia
e-mail: t.kulyabina@vniims.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3923-5571>

Valeria V. Morozova – Laboratory Assistant, All-Russian Scientific Research Institute for Metrological Service; student at California State University, Fresno
46 Ozernaya str., Moscow, 119361, Russia
USA, 5241 N. Maple Ave. Fresno, CA 93740
e-mail: lerapuri@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1251-5872>
Researcher ID: HJY-3009-2023