

УДК: 615.074+543:615.2/3+543.573

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕТУЧИХ ПРИМЕСЕЙ ДЛЯ АТТЕСТАЦИИ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

© Д. А. Леонтьев, Н. В. Воловик, Е. В. Бевз, О. В. Ващенко, Л. В. Будянская

Цель: С учетом метрологической концепции неопределенности Государственной Фармакопеи Украины изучить возможность применения термогравиметрического анализа (ТГА) для аттестации стандартных образцов.

Методы: Термогравиметрический анализ, методы математической статистики.

Результаты: Учитывая требования к принятию надежного заключения о качестве лекарственных средств (95 %) изучена возможность применения ТГА для определения летучих примесей для аттестации стандартных образцов. Сформулированы требования к неопределенности содержания летучих примесей. Установлено, что оценка неопределенности результатов определения летучих примесей методом ТГА удовлетворяет наиболее жесткие требования задач аттестации фармацевтических стандартных образцов.

Выводы: Показано, что ТГА обеспечивает возможность использования минимальных навесок, которые приняты в практике фармацевтического анализа: для количественных определений – 10 мг, для испытаний на чистоту – 5 мг и менее, для изучения однородности – 10 мг, что является наиболее жестким требованием к фармацевтическим стандартным образцам

Ключевые слова: стандартные образцы, аттестация, летучие примеси, термогравиметрический анализ, неопределенность результатов

Aim. To study thermal gravimetric analysis (TGA) application for the reference standards certification, considering the uncertainty metrological concept of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Methods. Thermogravimetric analysis, mathematical statistics methods.

Results. TGA application to determine volatile impurities for the reference standards certification was studied, considering the requirements for making the reliable conclusion about quality of medicines (95 %). Requirements to the volatile impurities content uncertainty were formulated. It has been found, that measurement uncertainty evaluation for the volatile impurities determination, using TGA method, meets the strictest requirements for the pharmaceutical reference standards certification.

Conclusion. It has been shown, that TGA method allows the use of minimum weighed portions, typical for pharmaceutical analysis practice: 10 mg for quantitative determination, 5 mg or less for purity tests, 10 mg for homogeneity tests, which is the strictest requirement for pharmaceutical reference standards

Keywords: reference standards, certification, volatile impurities, thermogravimetric analysis, measurement uncertainty

1. Введение

Определение летучих примесей с требуемой неопределенностью является актуальной задачей при аттестации стандартных образцов (СО), поскольку они могут вносить значимый вклад в аттестованное значение содержания СО. Одним из эффективных методов определения летучих примесей является термогравиметрический анализ (ТГА) [1]. Однако в научной литературе отсутствуют систематические исследования применимости данного метода к аттестации СО, опирающиеся на предназначение аттестуемого СО и вытекающие из этого требования к неопределенности аттестованного значения.

В данной статье под неопределенностью мы будем понимать расширенную неопределенность – интервал, в пределах которого с высокой надежностью (95 %) находится истинное значение содержания [2].

2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важнейшими научными и практическими вопросами

Стандартные образцы используют для достижения надлежащего уровня контроля качества суб-

станций и готовых лекарственных средств [2]. Свойства СО должны быть охарактеризованы до того уровня точности, который требуется для его назначения [3]. Ошибки, связанные с аттестацией СО, искажают результаты анализа, в которых используется СО. Для количественных испытаний (теста «Количественное определение» и связанных с ним испытаний «Растворение» и «Однородность дозированных единиц»; теста на чистоту – «Сопутствующие примеси») источниками такой ошибки (т.е. рисками для качества СО) является неопределенность присвоения аттестованного значения СО, а также неопределенность, вносимая неоднородностью СО – варьирование фактического значения содержания между различными навесками СО [4]. Данные источники неопределенности во многих случаях могут быть обусловлены присутствием в СО летучих примесей. Поскольку система менеджмента качества должна включать управление рисками [5], производитель СО должен обеспечить управление рисками, связанными с процедурами аттестации СО. Реализация управления рисками при аттестации СО возможна посредством контроля неопределенности аттестованного значения СО [6].

3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы и на которые опираются авторы

Аттестованное значение ($X_{\text{Атт}}$) для фармакопейных СО устанавливаются с использованием минимум двух независимых методов [2, 7]. Обычно для химических СО в качестве основного используется метод материального баланса: $X_{\text{Атт}}$ устанавливаются вычитанием найденного содержания примесей из 100 %. Часто содержание летучих примесей является значимым, что делает необходимым их определение с требуемой неопределенностью – как, собственно, для установления $X_{\text{Атт}}$, так и для подтверждения однородности СО.

Определение летучих примесей проводится либо по раздельности (вода – методом К. Фишера, остаточные растворители – методом газовой хроматографии), либо совместно (потеря в массе при высушивании, термogravиметрический анализ – ТГА) [2, 8, 9]. Определение летучих примесей по раздельности достаточно трудоемко; для газовой хроматографии требуется использование СО соответствующих примесей, т. е. априорное знание состава примесей. Кроме того, для результата определения содержания каждой примеси необходимо обеспечить приемлемую неопределенность. Поэтому совместное определение примесей в данном аспекте является предпочтительным.

Определение потери в массе при высушивании требует использования достаточно больших навесок (не менее 50 мг); стандартной навеской для данного метода является (0.5–1 г). Кроме того, летучие примеси, которые входят в состав кристаллической решетки анализируемого вещества, могут не определяться корректно данным методом.

ТГА позволяет использовать гораздо меньшие навески и при этом изучать изменения в массе вплоть до расплавления исследуемого вещества, что гарантирует определение кристаллизационных летучих примесей [2, 8, 9]. Использование больших навесок (т. е. определение потери в массе при высушивании) может быть неприемлемо для дорогостоящего материала для аттестации СО, например, для СО примесей, которые синтезированы в ограниченном количестве. Этому недостатка лишен метод ТГА, поскольку изменения в массе определяются по отношению к фактической навеске в данном определении (т.е. аналогично методу внутренней нормализации в хроматографии), и ошибка взятия навески в данном случае исключается. Это позволяет обеспечивать приемлемую неопределенность результатов для малых навесок.

Экспериментальное изучение однородности СО является весьма трудоемкой задачей, поскольку необходимо получить результаты анализа для статистически представительной выборки. Однородность СО необходимо подтверждать для используемой в методике навески СО, т. к. увеличение навески «маскирует» неоднородность [10]. Обычно для количественного определения используются навески СО (50–100 мг). Однако встречаются случаи использования навески СО порядка 10 мг. Изучение однородности для навесок СО менее 50 мг затруднено из-за проблемы обеспечения приемлемой неопределенно-

сти взвешивания. Решением данной проблемы может быть использование метода ТГА, который позволяет использовать небольшие навески.

Таким образом, ТГА имеет потенциальное преимущество перед другими методами определения летучих примесей при аттестации СО. Однако применение ТГА для аттестации СО – в частности, выбор навески и число параллельных определений – должно быть метрологически обосновано, исходя из предназначения аттестуемого СО.

4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

При аттестации фармацевтических СО для определения летучих примесей используется метод ТГА [1]. В настоящее время сформулированы метрологические требования к аттестации фармацевтических СО, которые базируются на применении концепции неопределенности к фармацевтическому анализу и опираются на требования к надежности результатов анализа, для которого используется СО [11]. Однако изучение возможности использования метода ТГА для аттестации фармацевтических СО с точки зрения данной метрологической концепции не проводилась.

5. Формулирование целей (задач) статьи

Цель данной работы заключалась в оценке возможности применения метода ТГА для определения летучих примесей для аттестации СО. Для достижения поставленной цели было необходимо:

- сформулировать требования к неопределенности результатов определения летучих примесей в СО методом ТГА;
- экспериментально оценить неопределенность результатов определения летучих примесей методом ТГА;
- установить минимально допустимые навески СО и необходимое число параллельных определений для следующих задач аттестации:

1) присвоение аттестованного значения для СО, предназначенных для количественного определения и для определения чистоты (СО примесей);

2) подтверждение однородности СО, предназначенных для количественного определения.

6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Теоретическая часть. В общей статье ГФУ «Валидация аналитических методик и испытаний» [2] приводятся рекомендации к максимально допустимой неопределенности результатов анализа ($\max \Delta_{\text{Test}}$). Наиболее жесткими требованиями для количественного определения являются требования к ГЛС с допусками содержания $\pm 5\%$ ($\max \Delta_{\text{Test}} \leq 1.6\%$). Для испытаний на чистоту – предельных и количественных – предъявляются гораздо менее жесткие требования: $\max \Delta_{\text{Test}} \leq 16\%$ и $\max \Delta_{\text{Test}} \leq 5\%$, соответственно. Однако для данных испытаний используются гораздо меньшие навески, чем для количественного определения.

Максимальная неопределенность аттестованного значения СО ($\max\Delta_{RS}$) должна быть незначима по отношению к $\max\Delta_{Test}$, т. е. должно выполняться соотношение [2]:

$$\max\Delta_{RS} \leq 0.32 \cdot \max\Delta_{Test}, \quad (1)$$

Неопределенность определения каждой группы примесей вносит вклад в Δ_{RS} . В идеальном случае, неопределенность результатов определения содержания примесей, в т. ч. летучих (Δ_{Vol}), должна быть незначима по отношению к $\max\Delta_{RS}$:

$$\Delta_{Vol} \leq 0.32 \cdot \max\Delta_{RS}. \quad (2)$$

В таком случае Δ_{Vol} не принимают в расчет при оценке Δ_{RS} . В любом случае Δ_{Vol} не должна превышать $\max\Delta_{RS}$. Ситуация, когда $\Delta_{Vol} = \max\Delta_{RS}$, является приемлемой в том случае, если неопределенность для результатов определения содержания всех других примесей является незначимой по отношению к $\max\Delta_{RS}$. Минимальные (min) и максимальные (max) требования к Δ_{Vol} для различных назначений СО приведены в табл. 1.

Таблица 1

Рекомендации к максимально допустимой неопределенности результатов определения летучих примесей (Δ_{Vol}) при аттестации СО

Тест	$\max\Delta_{Test}$	Требования к Δ_{Vol}	
		min	max
Количественное определение <i>Готовые ЛС</i> $\pm 5\%$	$\leq 1.6\%$	$\leq 0.51\%$	$\leq 0.16\%$
Количественные испытания на примеси	$\leq 5\%$	$\leq 1.6\%$	$\leq 0.51\%$
Предельные испытания на примеси	$\leq 16\%$	$\leq 5\%$	$\leq 1.6\%$

Фармацевтические СО обычно содержат небольшое количество летучих примесей; данный случай будет рассмотрен нами далее в статье. В соответствии с подходом USP к квалификации аналитических весов [8], можно полагать, что для небольших навесок (несколько процентов от полного диапазона взвешивания для данных весов) основной вклад в неопределенность взвешивания вносит сходимость определений; другие систематические источники неопределенности являются незначимыми. Для оценки неопределенности результата анализа возможно использовать либо генеральное стандартное отклонение, характерное для данного прибора (σ), либо фактическое значение выборочного стандартного отклонения, полученное в данном эксперименте или серии экспериментов (s). Далее мы будем исходить из предположения, что известна оценка σ , и она достаточно близка к фактическому значению для данного прибора во время выполнения анализа. В качестве σ может использоваться значение объединенного стандартного отклонения s_p для серии экспериментов, если объединенное число степеней свободы для s_p не менее 10. Тогда неопределенность результата определения содержания летучих примесей будет составлять [2, 12]:

$$\Delta_{Vol} = \frac{\sigma_{\%} \cdot t_{\infty}}{\sqrt{n}}, \quad (3)$$

где t_{∞} – односторонний коэффициент Гаусса для уровня надежности 95%; n – число параллельных определений летучих примесей методом ТГА.

В качестве исходного допущения предположим, что s для определения летучих примесей, выраженное в абсолютных единицах (например, в мг), остается постоянным в пределах диапазона используемых навесок анализируемого материала для аттестации СО. Это позволит регулировать относительное значение s выбором соответствующей навески материала для аттестации СО и рассчитать минимальное значение навески материала для аттестации СО (m_{min}) для выбранного числа параллельных определений. Рационально оценить минимальные навески для числа параллельных определений $n=(3-5)$. Использование $n < 3$ делает результат анализа ненадежным, а $n > 5$ излишне затратным.

Тогда m_{min} можно оценить следующим образом:

$$\begin{aligned} \sigma_{\%} &= \frac{\Delta_{Vol} \cdot \sqrt{n}}{t_{\infty}}; \\ \sigma_{\%} &= \frac{\sigma_{mg}}{m_{min}} \cdot 100\%; \\ m_{min} &= \frac{\sigma_{mg} \cdot 100\%}{\sigma_{\%}} = \sigma_{mg} \cdot K, \end{aligned} \quad (4)$$

где K – коэффициент, на который необходимо умножить полученное экспериментальное значение σ_{mg} для получения оценки m_{min} .

В табл. 2 приведены результаты расчета по формуле (4) значений K для задач аттестации СО при использовании (3–5) параллельных определений летучих примесей методом ТГА.

Таблица 2

Значения коэффициента K для расчета минимальной навески материала для аттестации СО, предназначенного для КО

n	Требования к Δ_{vol} :					
	Количественное определение		Тесты на чистоту			
			Количественные		Пределные	
	max	min	max	min	max	min
3	581	186	186	59	58	19
4	503	161	161	51	50	16
5	450	144	144	46	45	14

Также можно оценить минимальную навеску для метода ТГА при изучении однородности СО. В соответствии с методикой, рекомендованной для аттестации фармакопейных СО ГФУ и рабочих СО (РСО) фармацевтических предприятий [4, 11] анализируют навески не менее чем из 5 упаковок СО ($n=5$). Для полученных результатов определения содержания основного вещества (в данном случае путем вычитания летучих примесей из 100 %) рассчитывают доверительный интервал, который не должен превышать $\max\Delta_{RS}$. Неопределенность, вносимая методом анализа, в идеальном случае должна быть незначима по отношению к $\max\Delta_{RS}$, и, в любом случае, не должна превышать $\max\Delta_{RS}$.

Тогда, аналогично уравнениям (4), можно сформулировать требования к m_{min} :

$$\sigma_{\%} = \frac{\Delta_{Unif}}{t(n=5)} = \frac{0.5}{2.1318} = 0.244;$$

$$m_{min} = \sigma_{mg} \cdot 426, \quad (5)$$

Рассчитанные значения K были использованы нами для оценки m_{min} из экспериментальных данных.

Экспериментальная часть. Объектами анализа служил материал для аттестации фармакопейных

СО ГФУ – субстанции, качество которых соответствовало монографиям Европейской фармакопеи: нипагин (метилпарабен, метилпарагидроксibenзоат), нипазол (пропилпарабен, пропилапарагидроксibenзоат) и натрия бензоат. Данные вещества негигроскопичны (т. е. операции пробоподготовки не будут влиять на определяемое содержание летучих примесей), не содержат кристаллизационной воды (т.е. для определения летучих примесей нет необходимости достигать их расплавления), и содержат примеси в очень низкой концентрации (т.е. потенциально являются очень однородными).

Измерения проводили методом ТГА с помощью термоаналитической установки «Mettler TA 3000» (Швейцария). Каждый образец подвергали одноразовому температурному сканированию со скоростью нагрева 5 °С/мин в инертной атмосфере (аргон, 20 мл/мин), препятствующей окислению образца. Масса высушенного образца определялась при 30 °С в атмосфере воздуха.

Для проведения испытания методом ТГА были взяты навески исследуемых веществ 9 мг±10 %. Испытание проводили в температурном интервале от 30 °С до 100 °С. Для каждого образца было проведено пять параллельных определений. Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты определения изменения массы испытуемых образцов методом термогравиметрического анализа

Название вещества	№ образца	Масса образца, мг	Изменение массы, мг	Стандартное отклонение, мг
Натрия бензоат	1	9.09	-0.009999	s=0.027
	2	9.17	-0.059605	
	3	9.67	0.00967	
	4	9.74	0	
	5	9.46	-0.029326	
Нипазол	1	8.24	-0.040376	s=0.021
	2	9.20	-0.01012	
	3	9.74	0.00974	
	4	9.10	0.01001	
	5	9.94	-0.01988	
Нипагин	1	9.90	0.0099	s=0.021
	2	9.49	0	
	3	8.60	0.01978	
	4	9.49	-0.030368	
	5	8.96	0.019712	

Из табл. 3 видно, что для нипагина происходит небольшое возрастание относительной массы образ-

ца с ростом температуры, по всей видимости, вследствие превышения массы адсорбции аргона на вакан-

сии, освобождённые десорбированной водой. При охлаждении образца до исходной температуры и переносе его в атмосферу воздуха масса образца оказывается меньшей исходной. Однако для задачи определения сходимости измерений данный процесс можно не принимать во внимание.

Статистический анализ показал, что выборки однородны (отсутствуют нетипичные результаты) на уровне надёжности 95 %. Стандартные отклонения, полученные для индивидуальных веществ, равноточ-

ны по критерию Кокрена на уровне значимости 95 % [2]. Для оценки генеральной прецизионности метода ТГА для данного прибора было рассчитано объединенное стандартное отклонение s_p (объединенное число степеней свободы $f_p=5 \cdot 3 - 3 = 12$): $s_p = 0.023$ мг.

В соответствии с приведенным выше обоснованием (уравнения 4 и 5, табл. 3) были рассчитаны минимальные навески материала для аттестации СО, которые возможно использовать для различных задач аттестации СО (табл. 4).

Таблица 4

Рассчитанные минимальные навески материала для аттестации СО, которые возможно использовать при изучении содержания летучих примесей

n	Требования к Δ_{Vol}					
	Количественное определение		Тесты на чистоту			
			Количественные		Предельные	
max	min	max	min	max	min	
3	13.4	4.3	4.3	1.4	1.3	0.4
4	11.6	3.7	3.7	1.2	1.2	0.4
5	10.3	3.3	3.3	1.1	1.0	0.3

Из полученных результатов можно видеть, что использованный прибор обеспечивает возможность определения летучих примесей для минимальной навески СО, предназначенных для количественного определения (10 мг), с приемлемой прецизионностью. Для наиболее жестких требований (т. е. когда неопределенность, вносимая прибором, незначима) достаточно 5 параллельных определений, что является приемлемым для аттестации СО.

Исходя из полученных результатов, минимальная навеска для СО примесей для наиболее жестких требований (количественный тест на примеси) не превышает 5 мг. Отметим, что типичная фасовка фармакопейных СО примесей составляет (10–20 мг); фасовка 5 мг является минимальной и используется в исключительных случаях. Таким образом, использование метода ТГА обеспечивает минимальный расход материала для аттестации СО.

Нами также было рассчитано значение минимальной навески для задачи оценки однородности материала для аттестации в соответствии с формулами (5):

$$m_{min} = 426 \cdot 0.023 \text{ мг} = 9.8 \text{ мг.} \quad (6)$$

Таким образом, рассчитанное значение m_{min} для метода ТГА не превышает значение минимальной навески СО, которая фактически используется в методиках анализа (10 мг). Полученная оценка неопределенности результатов для метода ТГА обеспечивает возможность изучения однородности СО для наиболее жестких требований.

7. Выводы из проведенного исследования и перспективы дальнейшего развития данного направления

Исходя из метрологической концепции Государственной Фармакопеи Украины изучена возможность применения термогравиметрического анализа для определения летучих примесей при аттестации СО. Полученная оценка неопределенности результатов для мето-

да ТГА удовлетворяет наиболее жесткие требования задач аттестации фармацевтических СО. Выполнение данных требований есть необходимым условием обеспечения надёжности принятия корректного заключения (95 %) о соответствии анализируемого ЛС спецификациям.

Установлено, что термогравиметрический анализ обеспечивает возможность использования минимальной навески, которая принята в практике фармацевтического анализа для количественных определений, – 10 мг. Для присвоения аттестованного значения для наиболее жестких требований требуемая неопределенность достигается для 5 параллельных определений.

Показано, что для аттестации СО, предназначенных для тестов на чистоту, метод термогравиметрии обеспечивает требуемую экономию навески – для аттестации возможно использование навески СО 5 мг и менее.

Экспериментальным путем установлено, что термогравиметрический анализ обеспечивает изучение однородности СО для минимальной навески СО 10 мг, что является наиболее жестким требованием для фармацевтических СО.

Литература

1. Nogueira, R. Determination of volatiles in pharmaceutical certified reference materials [Text] / R. Nogueira, S. M. Queiroz, G. E. Silva, W. C. Rocha, G. F. Sarmanho, R. R. Almeida, G. F. Moreira // Journal of the Brazilian Chemical Society. – 2012. – Vol. 23, Issue 9. – P. 1636–1646. doi: 10.1590/s0103-50532012005000021
2. Державна Фармакопея України. Т. 1 [Текст]. – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – 1128 с.
3. ISO Guide 34:2009(E): General requirements for the competence of reference material producers [Text]. – 3rd ed. – Geneva: International Organization for Standardization. ISO copyright office, 2009. – 34 p.
4. Леонтьев, Д. А. Фармацевтические стандартные образцы. Аналитическая химия в создании, стандартизации

и контроле качества лекарственных средств [Текст] / Д. А. Леонтьев; под ред. В. П. Георгиевского. – Х.: НТМТ. – 2012. – Т. 3. – С. 1064–1118.

5. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality Risk Management (Q 9). Current Step 4 version [Text]. – The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2005. – 19 p.

6. Леонтьев, Д. А. Система фармакопейных стандартных образцов Государственной Фармакопеи Украины: концепция создания и текущее состояние [Текст] / Д. А. Леонтьев, Н. В. Воловик, А. И. Гризодуб // Фармацевтический журнал (Узбекистан). – 2015. – № 2. – С. 29–37.

7. ISO Guide 35:2006: Reference materials – general and statistical principles for certification [Text]. – Geneva: International Organization for Standardization. ISO copyright office, 2006. – 65 p.

8. The United States Pharmacopoeia. USP 39–NF 34 [Text]. – Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention. – Available at: <http://www.uspnf.com>

9. European Pharmacopoeia [Text]. – 8.6-th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015.

10. Леонтьев, Д. А. Аттестация фармацевтических стандартных образцов: изучение однородности [Текст] / Д. А. Леонтьев, А. И. Гризодуб, М. Г. Левин, Т. Н. Доценко // Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 104–116.

11. Леонтьев, Д. А. Створення системи фармацевтичних стандартних зразків в Україні [Текст]: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Д. А. Леонтьев. – Харків, 2016. – 42 с.

12. Доэрфель, К. Статистика в аналитической химии [Текст] / К. Доэрфель. – М.: Мир, 1994. – 268 с.

References

1. Nogueira, R., Queiroz, S. M., Silva, G. E. B., Rocha, W. F. C., Sarmanho, G. F., Almeida, R. R. R., Moreira, G. F. (2012). Determination of volatiles in pharmaceutical certified reference materials. *Journal of the Brazilian Chemical Society*,

23 (9), 1636–1646. doi: 10.1590/s0103-50532012005000021

2. Derzhavna Farmakopeja Ukraini'ny. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpryjemstvo «Ukrai'ns'kyj naukovyj farmakopejnyj centr jakosti likars'kyh zasobiv», 1128.

3. ISO Guide 34:2009(E): General requirements for the competence of reference material producers (2009). Geneva: International Organization for Standardization. ISO copyright office, 34.

4. Leontiev, D. A.; V. P. Georgievskii (Ed.) (2012). *Farmaceuticheskie standartnye obrazcy. Analiticheskaya himiya v sozdanii, standartizacii i kontrole kachestva lekarstvennyh sredstv*. Kharkiv: NTMT, 1064–1118.

5. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality Risk Management (Q 9). Current Step 4 version. (2005). The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 19.

6. Leontiev, D. A., Volovyk, N. V., Gryzodoub, A. I. (2015). *Sistema farmakopejnyh standartnyh obrazcov Gosudarstvennoj Farmakopei Ukrainy: koncepciya sozdaniya i tekushchee sostoyanie*. *Farmaceuticheskij zhurnal (Uzbekistan)*, 2, 29–37.

7. ISO Guide 35:2006: Reference materials – general and statistical principles for certification (2006). Geneva: International Organization for Standardization. ISO copyright office, 65.

8. The United States Pharmacopoeia. USP 39–NF 34. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention. Available at: <http://www.uspnf.com>

9. European Pharmacopoeia (2015). Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines.

10. Leontiev, D. A., Gryzodoub, A. I., Levin, M. G., Docenko, T. N. (2002). *Attestaciya farmaceuticheskikh standartnyh obrazcov: izuchenie odnorodnosti*. *Farmakom*, 3, 104–116.

11. Leontiev, D. A. (2016) *Stvorenniya sistemi farmaceuticheskikh standartnyh zrazkiv v Ukrai'ni*. Kharkiv, 42.

12. Doehrfel', K. (1994). *Statistika v analiticheskoy himii*. Moscow: Mir, 268.

*Рекомендовано до публікації д-р хім. наук, професор Гризодуб О. І.
Дата надходження рукопису 30.05.2016*

Леонтьев Дмитрий Анатольевич, кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник, заместитель директора по научной работе, начальник отдела, Отдел валидации и стандартных образцов Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств ул. Астрономическая, 33, г. Харьков, Украина, 61085
E-mail: leontiev.d@yaho.com

Воловик Наталья Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, заместитель начальника отдела, Отдел валидации и стандартных образцов, Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств, ул. Астрономическая, 33, г. Харьков, Украина, 61085
E-mail: nvolovyk@_rs@ukr.net

Бевз Елена Валерьевна, младший научный сотрудник, Отдел валидации и стандартных образцов, Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств, ул. Астрономическая, 33, г. Харьков, Украина, 61085
E-mail: bevez.helen@gmail.com

Вашенко Ольга Валерьевна, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, Институт сцинтилляционных материалов НАНУ, пр. Науки, 60, г. Харьков, Украина, 61001
E-mail: olga_v@isma.kharkov.ua

Будянская Лилия Владимировна, аспирант, Институт сцинтилляционных материалов НАНУ, пр. Науки, 60, г. Харьков, Украина, 61001
Email: l.budjanskaja92@gmail.com