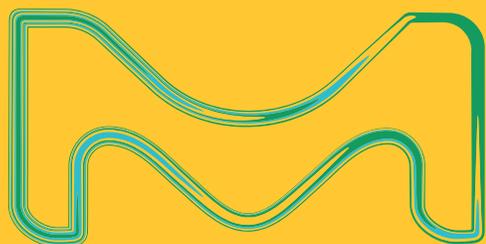


# НЕ ВСЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ОДИНАКОВЫЕ



The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

**Supelco®**  
Analytical Products

## Фарма & Клиника



- Первичные, вторичные стандарты
- Примеси, остаточные растворители
- Протеины, пептиды калибровочные растворы для МС
- ...и другие

## Пищевая промышленность



- Микотоксины
- Ароматизаторы/Отдушки
- Ветеринарные препараты
- Жирные кислоты/ FAME / липиды
- Пищевые добавки
- ... и другие

## Экологический анализ



- Пестициды
- Летучие вещества
- Матричные стандарты
- Мониторинг воздуха
- Микробиология
- ..... и другие

## Физические свойства



- Проводимость
- Гравиметрия
- Вязкость
- Размер частиц
- ... и другие

[www.sigmaldrich.com/standards](http://www.sigmaldrich.com/standards)

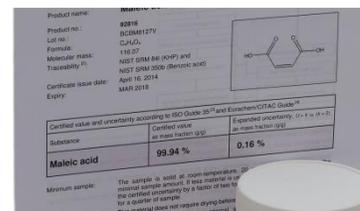
# обзор брендов

## Стандарты Supelco

**PESTANAL &  
Supelco:** Пестициды

**Paragon:**  
Нефтехимический

**VETRANAL:**  
Ветеринария



**TraceCERT:** Органика



**Certipur:**  
Неорганические,  
физические свойства



**Cerilliant:**  
Сильнодействующие  
вещества & Фарма



**Aquastar:** Вода КФ

# Мерк как дистрибьютор

MERCK

IRMM/BCR/  
BAM

NIST  
Стандарты

European  
Pharmacopeia

US  
Pharmacopeia

BP  
Pharmacopeia



- Цвет
- Плотность
- Температура воспламенения
- Испытание качества горючего
- Вязкость



- Размер полидисперсных частиц
- Калибровка сит

# стандарты-выбор квалификации в соответствии с поставленной целью

Уровень качества, сертификации и прослеживаемости

**Первичные метрологические стандарты (Национальные метрологические институты) и Первичные Фармакопейные стандарты**

**Сертифицированный стандартный образец (CRM)**

обеспечивает высочайший уровень точности и прослеживаемости для систем СИ.

**Стандартный образец**

Менее жесткие требования к качеству по сравнению с Сертифицированным стандартным образцом. Контролируются гомогенность и стабильность.

**Аналитический стандарт**

Чистое вещество. Чистота измерена методом ВЭЖХ или ГХ, идентичность проверена методом ЯМР, проводится анализ на содержание остатков

**Химически чистый реагент / вещества для исследований**

# определение

## Что такое стандартный образец?

Сертифицированный стандартный образец	Стандартный образец	Аналитический стандарт
CRM	RM	AS
<ul style="list-style-type: none"><li>Свойство(а) подтверждаются метрологически обоснованной процедурой</li><li>Сертификат анализа<ul style="list-style-type: none"><li>– <b>Значение свойств(а)</b></li><li>– <b>Неопределенность</b></li><li>– <b>Метрологическая прослеживаемость</b></li></ul></li></ul> Выпускается <b>аккредитованным производителем</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Однородный</b> и <b>стабильный</b> в отношении определенного свойств (а)</li><li>Подходит для использования по назначению при измерениях, калибровке приборов или проверки аналитического метода</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Материал достаточно чистый, стабильный и гомогенный</li><li>Подходит для использования по назначению при измерениях, калибровке приборов или проверки аналитического метода</li><li>Информация в сертификате зависит от производителя</li></ul>

Ссылки

- 1.) ISO Guide 30:2015 Стандартные образцы – Термины и определения
- 2.) ISO Guide 34:2009 Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов

Supelco®

# оценка качества - сравнение основных характеристик

Параметры	AS	RM	Вторичный Фарм Стандарт	CRM
Чистота & идентификация	●	●	●	●
Стабильность	○	●	●	●
Гомогенность	○	●	●	●
Неопределенность	○	○	○	●
Прослеживаемость	○	○	●	●

# выбор правильного стандарта

## Типы испытаний

	Калибровка прибора/аттестация	Обычная калибровка / пригодность системы	Валидация метода	Подлинность	Концентрация / Содержание основного вещества	Оценка стабильности	Внутренний контроль качества	Регулирование / Аккредитация
Национальные метрологические институты	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Сертифицированный стандартный образец	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Стандартный образец	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Аналитический стандарт	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗
Химически чистый реагент	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗



- ✓ Полностью рекомендуется для этого типа испытаний
- ✓ Ограниченная рекомендация для этого типа теста; зависит от спецификации
- ✗ Не подходит для такого рода испытаний

# Применение сертифицированных стандартных образцов

## преимущества

- **Высокая надежность**
- **Точные количественные значения**
- **Сопоставимые результаты**

### **ISO/IEC 17025**

Общие требования к компетенции  
Испытательных и калибровочных лабораторий

**Использование  
сертифицированных  
стандартных образцов  
является обязательным**

**Supelco**  
Quality Control Products



**PRECISION  
IS OUR  
STRENGTH**

**Analytical Standards &  
Certified Reference Materials**



# Сертифицированные стандартные образцы: производство в соответствии с ISO стандартами

MERCK

## ISO/IEC 17025



## ISO 17034



## ISO Guide 31



### Фокус на *измерении*

- Аттестация измерительного оборудования, Валидация аналитического метода
- Прослеживаемость результатов
- Измерение неопределенности, в соответствии с Guide 35

Вместе в ISO 17034 является **ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ** в производстве сертифицированных стандартных образцов

### Аккредитация для компаний производителей *сертифицированных стандартных образцов*

- Компетентность в измерении (*все, что входит в ISO/IEC 17025*)
- Гомогенность
- Стабильность
- Изменен на ISO17034 с ноября 2016

Описывает требования к содержанию сертификата анализа и маркировке продукции

Supelco®

# Где мы производим стандартные образцы?

## 4 МИРОВЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПЛОЩАДКИ

Вторичные фармацевтические стандарты, матричные сертифицированные стандартные образцы для экологического анализа, proficiency testing schemes

Laramie , WY, USA



Certipure неорганические и элементные сертифицированные стандартные образцы

Darmstadt, Germany



Round Rock TX, USA

Serilliant стандартные образцы и сертифицированные стандартные образцы для клинического, токсикологического и фармацевтического

11 | Мерк в России | 2017-2019

Buchs Switzerland



Аналитические стандарты и сертифицированные стандартные образцы

**Качество**

- ISO Guide 34
- ISO 17025
- ISO 17043
- ISO 13485
- ISO 9001
- GMP



## ГДЕ ПОЛУЧИТЬ СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

**Стандартные образцы, которые поставляются с сертификатом анализа:**

- TraceCERT® (органика)
- TraceCERT® (ICP) (за исключением AAS и IC)
- Pharma Impurities
- MBH
- IRMM
- HWI
- Paragon
- Vetranal™ и Pestanal®

**Стандартные образцы, которые поставляются без сертификата анализа:**

**Фармакопейные стандартные образцы (EP, USP и BP)**

Всю сопроводительную информацию и документацию необходимо загружать с сайтов Фармакопей

**Вторичные фармакопейные стандарты**

Всю сопроводительную информацию и документацию необходимо загружать с нашего сайта

**Cerilliant сертифицированные стандартные образцы**

Электронный сертификат анализа

**Vitroids™ – LENTICULE® диски**

Электронный сертификат анализа

# Аналитический стандарт сертификат анализа

**SIGMA-ALDRICH**

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA  
Email USA: techserv@sial.com Outside USA: eurtechserv@sial.com

## Certificate of Analysis

**Product Name:** GLYPHOSATE  
PESTANAL™, analytical standard

**Product Number:** 45521

**Batch Number:** BCBS2439V

**Brand:** Sigma-Aldrich

**CAS Number:** 1071-83-6

**Formula:** (HO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H

**Formula Weight:** 169.07

**Expiration Date:** AUG 2021

**Quality Release Date:** 08 SEP 2016

TEST	SPECIFICATION	RESULT
PURITY (HPLC AREA %)	≥ 98.0 %	98.7%
WATER	≤ 1.0 %	0.48%
PROTON NMR SPECTRUM	CONFORMS TO STRUCTURE	CONFORMS

Dr. Claudia Geitner  
Manager Quality Control  
Buchs, Switzerland

- **Высокая хроматографическая чистота**
- **Подтвержденная подлинность (ЯМР)**
- **Проверен на примеси (вода, растворители, неорганические вещества)**

### 45521 Glyphosate

Lot Number: BCBS2439V	Sample Name: T38562_001_LC
<b>Dionex Ultimate 3000</b>	
<b>Pump:</b> LPG-3400A	<b>Injection Time:</b> 07.09.16 19:43
<b>Autosampler:</b> WPS-3000	<b>Processed By:</b> Mikael Berthet
<b>Detector:</b> PDA-3000	<b>Vial Number:</b> BE4
<b>Column:</b> Supelco Ascentis Express C18, 2.7 μm	<b>Column S/N:</b> -
<b>Column Dim.:</b> 100 x 4.6 mm	<b>Sample Type:</b> unknown
<b>Mobile Phase:</b>	<b>Injection Volume:</b> 2.0 μl
%A: Acetonitrile	<b>Flow:</b> 1.50 ml/min
%B: H <sub>2</sub> O	<b>Column Temp. (°C):</b> 25.0
%C: TB pH 2.4	<b>Run Time:</b> 15.00 min
%D: HPS pH 2.4	
<b>Gradient:</b> see Figure 1	
<b>Sample Prep.:</b> 400 μl sample solution (1 mg/ml sample in Buffer pH 9) and 600 μl (5 mg/ml DNBC in acetonitrile)	

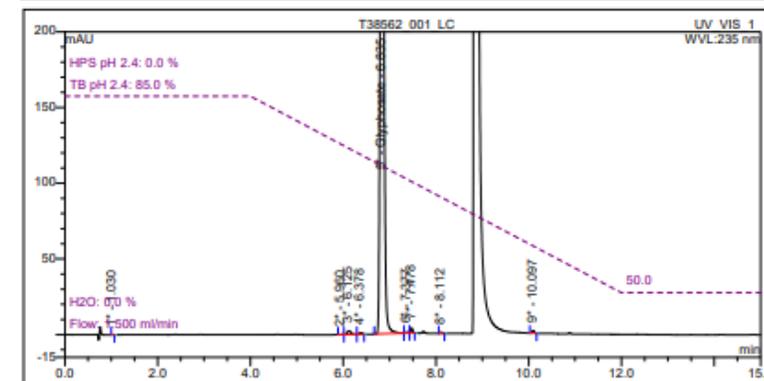


Figure 1: Zoomed Chromatogram

No.	Ret. Time min	Peak Name	Area mAU*min	Height mAU	Amount	Rel. Area %
1	1.030	n.a.	0.00695	0.21985	n.a.	0.01
2	5.960	n.a.	0.01555	0.23788	n.a.	0.03
3	6.125	n.a.	0.21857	2.38727	n.a.	0.43
4	6.378	n.a.	0.06830	1.05527	n.a.	0.14
5	6.835	Glyphosate	49.73302	638.84435	n.a.	98.73
6	7.377	n.a.	0.03779	0.67942	n.a.	0.08
7	7.478	n.a.	0.15080	3.30383	n.a.	0.30
8	8.112	n.a.	0.04084	0.92191	n.a.	0.08
9	10.097	n.a.	0.09856	1.87811	n.a.	0.20
<b>Total:</b>			<b>50.37038</b>	<b>649.52789</b>		<b>100.00</b>

Table 1: Integration

# TraceCERT® Сертифицированные стандартные образцы

## сертификат анализа

This certificate is designed in accordance with ISO Guide 31 <sup>[1]</sup>.

**TraceCERT®**  
Traceable Certified Reference Materials

**SIGMA-ALDRICH**

# Certificate

This certificate is designed in accordance with ISO Guide 31 <sup>[1]</sup>.

*Produkt ist gemäß ISO 9001 (Laboratory Software) ISO/IEC 17025 und ISO Guide 34*

Product name: **Taurine**

Product no.: **93019**

Lot no.: **BCBS3485**

Formula: **C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S**

Molecular mass: **125.15 g/mol**

Traceability <sup>[2]</sup>: **NIST SRM 84I (KHP) and NIST SRM 350b (Benzoic acid)**

Certificate issue date: **January 23, 2017**

Certificate version: **01**

Expiry date: **JAN 2019**

Certified value and uncertainty according to ISO Guide 35 <sup>[3]</sup> and Eurachem/CITAC Guide <sup>[4]</sup>		
Substance	Certified value as mass fraction (g/g)	Expanded uncertainty, $U = k \cdot u_c$ as mass fraction (g/g)
<b>Taurine</b>	<b>99.7 %</b>	<b>0.4 %</b>

Minimum sample size: The sample is solid at room-temperature. 15 mg is recommended as a minimal sample amount. If less material is used, it is recommended to increase the certified uncertainty by a factor of two for half of sample and a factor of four for quarter of sample.

Intended use: Use this certified reference material (CRM) as calibrant for chromatography or any other analytical technique.

Storage and handling: The CRM should be stored in the original bottle at room-temperature (20-25°C). After use the bottle should be tightly closed and protected from excessive moisture and light.

CRM operations: *A. Rück*  
Dr. A. Rück

Certification body: *Mano Deutscher*  
Dr. K.D. Schmidt

Certificate page 1 of 4

Sigma-Aldrich Production GmbH, Industriestrasse 25, 9471 Buche/Schwetzingen, Tel +41-81-750-0311, Fax +41-81-750-6488

Traceability <sup>[2]</sup>: NIST SRM 84I (KHP) and NIST SRM 350b (Benzoic acid)

Expiry date: JAN 2019

Certified value as mass fraction (g/g)

**99.7 %**

Expanded uncertainty,  $U = k \cdot u_c$  ( $k = 2$ ) as mass fraction (g/g)

**0.4 %**



# УЧАСТИЕ В МСИ ДОЛЖНО ДАТЬ ВАМ ТОЧНУЮ КАРТИНУ



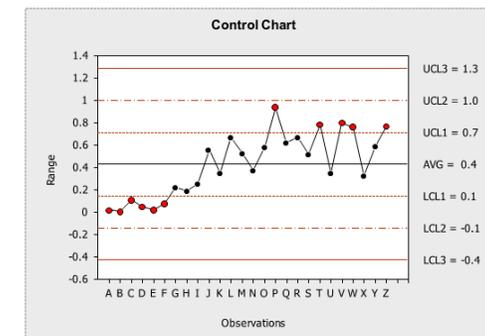
Насколько хорошо  
работают  
**аналитики**



О работе вашего  
**инструмента**



О **ТОЧНОСТИ**  
метода



О состоянии  
системы  
**качества**

# Межлабораторные сличительные испытания

MERCK

Более **20 лет опыта**

Мы производим **образцы**  
качества **сертифицированных**  
**стандартных образцов**

Ежегодно мы отправляем более **20'000**  
образцов в более чем **2'500**  
**лабораторий по всему**  
**миру**

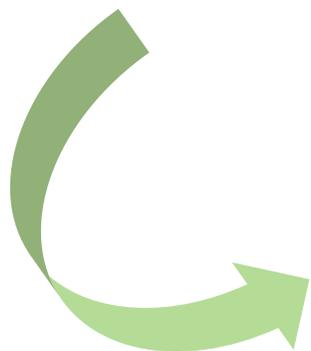


Supelco®

## виды задач

### Матрица

- Питьевая вода – 4 раза в год
- Сточная вода – 6 раз в год
- Морская вода – 6 раз в год
- Почва – 4 раза в год
- Воздух – 2 раза в год
- Фармацевтические – вне расписания



### Аналиты

- Металлы
- ПАУ
- Пестициды
- Микроорганизмы



[www.sigma-aldrich.com/PT](http://www.sigma-aldrich.com/PT)

MERCK

вторичные  
фармацевтические  
стандарты

Supelco®  
Analytical Products

## ЧТО ТАКОЕ ВТОРИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ?



(CIP)FDA: Отраслевая инструкция; Руководство для промышленности; Аналитические процедуры и методы валидации. Август 2000

“Стандартный образец(т.е., первичный стандарт) можно приобрести USP/NF или из других официальных источников(например, CBER, 21 CFR 610.0). **Рабочий стандарт (т.е., внутренний или вторичный стандарт) это стандарт, поверенный по отношению к первичному стандартному образцу и используется вместо него.**”

# Фармацевтические стандарты

## ИСТОЧНИКИ ВТОРИЧНЫХ СТАНДАРТОВ



**Вторичные стандарты.**

1

### Собственное производство

Многие крупные фармацевтические компании производят свои собственные рабочие стандарты.

2

### Коммерческий источник Вторичные стандарты от Merck

это сертифицированные стандартные образцы **CRMs**, проверенные различными фармакопейными и дополнительными методами, с *полной прослеживаемостью* к первичным стандартам.

Merck **производит около 790** вторичных стандартов – APIs и примесей – и каждый год добавляет 100-150 новых продуктов.

## НАШИ ВТОРИЧНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

Сертифицированные образцы, которые производятся и тестируются в соответствии с ISO Guide 34:2009 и ISO/IEC 17025:2005

Имеют одновременную прослеживаемость к USP, EP и BP первичным стандартам

Упаковка схожая с упаковкой USP/EP стандартов

Позвольте пользователям легко следовать процедуре монографий



Фармацевтические вторичные стандарты – могут ли они использоваться для фармакопейных методов?

## НОРМАТИВНОЕ ПРИЗНАНИЕ ВТОРИЧНЫХ СТАНДАРТОВ

- **Фармакопея Соединённых Штатов Америки**, Общая Статья <1010> **Использование стандартных образцов:** “Пользователи *USP* и *NF* применяют ряд стратегий и практик, гарантирующих выполнение и поддержку соответствия обязательным требованиям, включая случаи тестирования. **Такие стратегии и практики могут включать в себя использование вторичных стандартов, прослеживаемых к первичным USP стандартам**, для дополнения или поддержки любых испытаний, проводимых с целью убедительной демонстрации соответствия применимым компендиальным стандартам.”

**Европейская Фармакопея**, Глава 5.12: “Вторичный стандарт: Стандарт, аттестованный путем сравнения с первичным стандартным образцом. **Вторичный стандартный образец может быть использован для проведения повседневного контроля качества в целях, описанных выше для первичного стандартного образца, при условии его аттестации с помощью первичного стандартного образца.**”

**Вторичные фармацевтические стандарты были разработаны для того, чтобы переключить пользователей использовать «рабочие стандарты»**

Фармацевтические вторичные стандарты – могут ли они использоваться для фармакопейных методов?

## НОРМАТИВНОЕ ПРИЗНАНИЕ ВТОРИЧНЫХ СТАНДАРТОВ

- **Фармакопея Соединённых Штатов Америки**, Общая Статья <1010> **Использование стандартных образцов:** “Пользователи *USP* и *NF* применяют ряд стратегий и практик, гарантирующих выполнение и поддержку соответствия обязательным требованиям, включая случаи тестирования. **Такие стратегии и практики могут включать в себя использование вторичных стандартов, прослеживаемых к первичным USP стандартам**, для дополнения или поддержки любых испытаний, проводимых с целью убедительной демонстрации соответствия применимым компендиальным стандартам.”



**Европейская Фармакопея**, Глава 5.12: “Вторичный стандарт: Стандарт, аттестованный путем сравнения с первичным стандартным образцом. **Вторичный стандартный образец может быть использован для проведения повседневного контроля качества в целях, описанных выше для первичного стандартного образца, при условии его аттестации с помощью первичного стандартного образца.**”

**Вторичные фармацевтические стандарты были разработаны для того, чтобы переключить пользователей использовать «рабочие стандарты»**

# Фармацевтические вторичные стандарты продуктовая линейка вторичных фармацевтических стандартов от Мерк

- APIs (Активные фармацевтические субстанции)
- Примеси
- Остаточные растворители
- Температуры плавления
- Витамины

**>790** вторичных стандартов

**около 100-120**

новых продуктов каждый год



# Фармацевтические стандарты

## Сертификат анализа

В сертификате анализа указана прямая **Прослеживаемость** соответствующему Первичному Фармакопейному Стандарту **текущей партии**

Сертификат также содержит:

- Детали и результаты характеристик
- Аттестованная чистота – баланс масс
- **Информация об истечении срока годности**
- Информация о хранении
- Дополнительные тесты такие как ИК, ЯМР, Температура плавления и Угол вращения
- Описание однородности, неопределенности и стабильности

Полностью соответствует ISO Guide 31

Загружается с нашего сайта [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)

**Немедленно обновляется, если меняется лот у первичного стандарта** или добавляется какая-то новая информация

**Supelco** www.sigmaaldrich.com

---

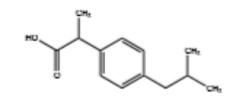
**Certificate of Analysis – Certified Reference Material**

---

**IBUPROFEN**

**Product no.:** PHR1004-1G  
**Lot no.:** LRAC0253  
**Description of CRM:** White Powder  
**Expiry date:** 31 December 2023  
**Storage:** Room Temperature  
**Certificate version:** LRAC0253.2 (Note: Certificates may be updated due to Pharmacopelial Lot Changes or the availability of new data. Check our website at: [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com) for the most current version.)

**Chemical formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular mass:** 206.29  
**CAS No.:** 15687-27-1



Analyte	Certified Purity ± associated uncertainty U, U=k·u (k=) (Mass Balance/basis)
Ibuprofen	99.8 % U <sub>CRM</sub> = ± 0.3 %, k = 2.1 (as is basis)

**Metrological traceability:** Traceable to the SI and higher order standards from NIST through an unbroken chain of comparisons. Additional traceability to Primary Standards is established through comparative assay determinations. See "Details on metrological traceability" on page 2.

**Measurement method:** Where applicable, the certified value is based on a purity determination by mass balance. See "Certification process details" on page 3.

**Intended use:** Intended for R&D and Analytical Use only. Not for drug, household or other uses.

**Minimum sample size:** 80 mg

**Instructions for handling and correct use:** Do not dry, use on the as is basis. The internal pressure of the container may be slightly different from the atmospheric pressure at the user's location. Open slowly and carefully to avoid dispersion of the material. Attachment of a 20 mm aluminum crimp seal recommended for unused portions.

**Health and safety information:** All chemical reference materials should be considered potentially hazardous and should be used only by qualified laboratory personnel. Please refer to the Safety Data Sheet for detailed information about the nature of any hazard and appropriate precautions to be taken.

**Accreditation:** Sigma-Aldrich RTC is accredited by the US accreditation authority ANAB as a registered reference material producer AR-1470 in accordance with ISO 17034.

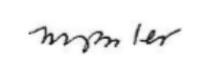
**Certificate issue date:** 31 August 2020



ANAB  
ISO 17034  
AR-1470



[Andy Ommen; Quality Control]



[Mark Pooler; Quality Assurance]

Sigma-Aldrich RTC, 2931 Soldier Springs Rd, Laramie, WY 82070, USA;  
Tel. 1 307-742-5452; Fax 1 307-855-8311-9211; [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)  
Sigma-Aldrich RTC is a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.



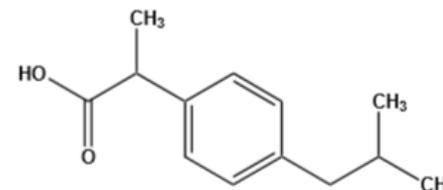
Certificate Page 1 of 6 Certificate version 02

Certificate of Analysis – Certified Reference Material

# Certificate of Analysis – Certified Reference Material

## IBUPROFEN

**Product no.:** PHR1004-1G  
**Lot no.:** LRAC0253  
**Description of CRM:** White Powder  
**Expiry date:** 31 December 2023  
**Storage:** Room Temperature  
**Certificate version:** LRAC0253.2 (Note: Certificates may be updated due to Pharmacopeial Lot Changes or the availability of new data. Check our website at: [www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com) for the most current version.)  
**Chemical formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular mass:** 206.29  
**CAS No.:** 15687-27-1



Analyte	Certified Purity ± associated uncertainty $U$ , $U=k \cdot u$ ( $k=$ ) (Mass Balance/ basis)
Ibuprofen	99.8 % Ucrm = ± 0.3 %, k = 2.1 (as is basis)



ISO 17034  
AR-1470

[Andy Ommen; Quality Control]

[Mark Pooler; Quality Assurance]

Sigma-Aldrich RTC, 2931 Solder Springs Rd., Laramie, WY 82070, USA;  
Tel. 1 307-742-5452; Fax 1 307-855-831-9211; [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)  
Sigma-Aldrich RTC is a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Certificate Page 1 of 6

Certificate version 02



Packaging: 1G in amber vial

**ASSAY vs. USP REFERENCE STANDARD (as is basis)**

**ASSAY VALUE**

**100.03 %**

**vs. USP LOT**

**R024X0**

Labeled Content = 0.998 mg/mg

is available, the assay value will be included in the specified section of the CoA.

**ASSAY vs. EP CRS (as is basis)**

**ASSAY VALUE**

**99.7 %**

**vs. EP BATCH**

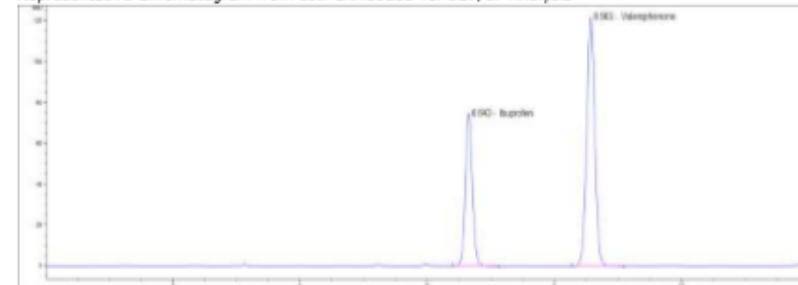
**5.1**

Labeled Content = None

Assigned Content = 99.9% \*

Column: Ascentis C18, 4.6 x 250 mm, 5 µm  
Mobile Phase: 10g/L Chloroacetic acid in Water (pH: 3.0), Acetonitrile (40:60)  
Column Temperature: 30°C  
Flow Rate: 1.5 mL/min  
Injection: 10 µL  
Detector Wavelength: 254 nm  
Internal Standard: Valerophenone

Representative Chromatogram from Lot: LRAC0253 vs. USP/EP Analysis



Method: HPLC (ref.: Ibuprofen, Current Compendial Monographs)

ASSAY vs. BP CRS (as is basis)

ASSAY VALUE	vs. BP BATCH
99.9 %	4105
	Labeled Content = 99.9 %

Column: Ascentis C18, 250 mm x 4.6mm, 5µm particle size  
Mobile Phase A: 11.0 g/l Chloroacetic Acid in Water (pH 2.0) / 0.01% (v/v) Sodium Nitrate

### ASSAY vs. BP CRS (as is basis)

**ASSAY VALUE**

**99.9 %**

**vs. BP BATCH**

**4105**

Labeled Content = 99.9 %

### Certification process details:

The certified purity is determined by mass balance and calculated as

$$\% \text{ Purity} = (100 - \text{ROI} - \text{LOD} - \text{H}_2\text{O} - \text{RS}) * \left( \frac{100 - \text{TCI}}{100} \right)$$

- TCI = Total Chromatographic Impurities
- LOD = Loss on Drying
- H<sub>2</sub>O = Water content determined by Karl Fischer analysis
- ROI = Residue on Ignition
- RS = Residual Solvents

10-23	100-15	0-85
23-30	15	85

# CHROMATOGRAPHIC IMPURITY ANALYSIS

## METHOD: HPLC (ref.: Ibuprofen, Current Compendial Monographs)

Column: Ascentis Express C18 4.6 x 50mm, 2.7µm

Mobile Phase A: 0.5mL H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 660mL Water, 340mL Acetonitrile

Mobile Phase B: Acetonitrile

Gradient:

Time (min)	% A	% B
0-10		
10-23		
23-30		

Flow Rate: 1.5 mL/min  
 Column Temperature: 30 °C  
 Injection: 10 µL  
 Detector: 214 nm  
 Impurities detected:

Impurity J: 0.028%                      Impurity N: 0.018%  
 Impurity A: 0.017%

Total Impurities: 0.062%

Flow: 1.2 mL/min  
 Split Ratio: 1:5  
 Injection/Temperature Program

Solvents Detected:

**WATER DETERMINATION**  
 Method: Karl Fischer  
 Mean of three measurements

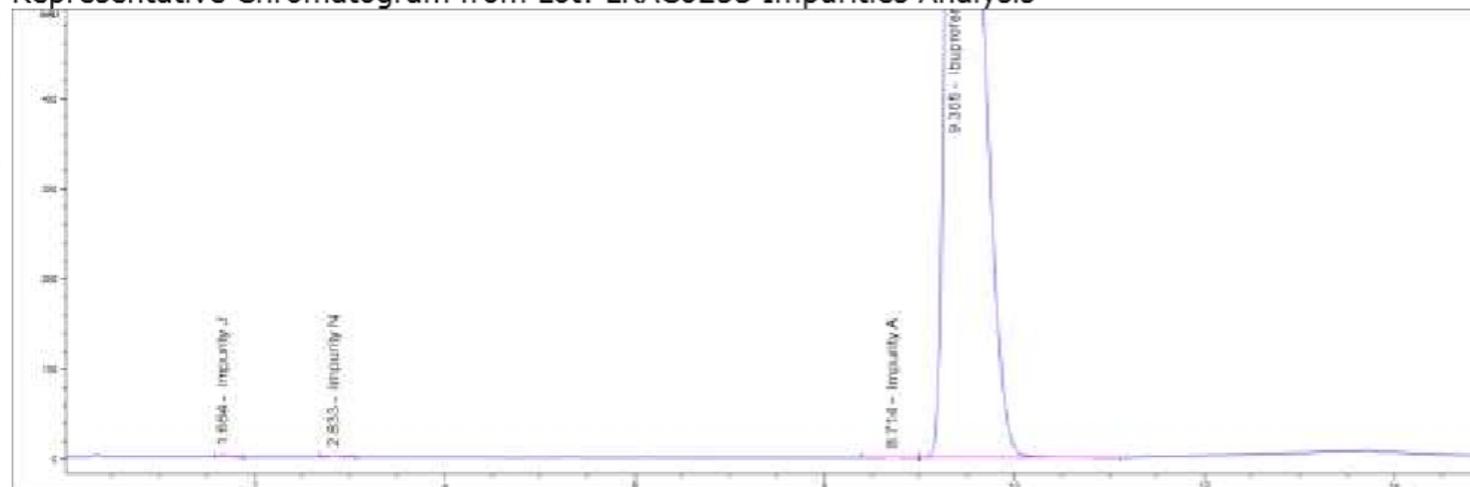
**LOSS ON DRYING**  
 Method: Dry in vacuum  
 Mean of three measurements

**RESIDUE ANALYSIS**  
 Method: Sulfated Ash  
 Sample Size: ~ 100 mg  
 Mean of three measurements

**CERTIFIED PURITY**

**Homogeneity assessment:**

Representative Chromatogram from Lot: LRAC0253 Impurities Analysis



## RESIDUAL SOLVENTS

Method: GC-MS Headspace (ref.: Adapted from Residual Solvents USP <467>)

Column: SPB-624, 30 m x 0.25 mm, 1.4 mm

Carrier gas: He

Flow: 1.2 mL/min

Split Ratio: 1:5

Injection/Temperature: 1 mL/220 °C

Temperature Program: 40 °C for 5 min, 8 °C/min to 200 °C, hold 5 min

Solvents Detected: **None**



### RESIDUAL SOLVENTS

Method: GC-MS Headspace (ref.: Adapted from Residual Solvents USP <467>)

Column: SPB-624, 30 m x 0.25 mm, 1.4 mm

Carrier gas: He

Flow: 1.2 mL/min

Split Ratio: 1:5

Injection/Temperature: 1 mL/220 °C

Temperature Program: 40 °C for 5 min, 8 °C/min to 200 °C, hold 5 min

Solvents Detected: **None**

## WATER DETERMINATION

Method: Karl Fischer (ref.: Current Compendial Monographs)

Mean of three measurements, Water Content = **0.1 %**

### WATER DETERMINATION

Method: Karl Fischer (ref.: Current Compendial Monographs)

Mean of three measurements, Water Content = **0.1 %**

## LOSS ON DRYING/VOLATILES

Method: Dry in vacuum over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (ref.: Current Compendial Monographs)

Mean of three measurements, Loss = **0.0058 %**

### LOSS ON DRYING/VOLATILES

Method: Dry in vacuum over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (ref.: Current Compendial Monographs)

Mean of three measurements, Loss = **0.0058 %**

### RESIDUE ANALYSIS

Method: Sulfated Ash (ref.: Current Compendial Monographs)

Sample Size: ~ 100 mg

## RESIDUE ANALYSIS

Method: Sulfated Ash (ref.: Current Compendial Monographs)

Sample Size: ~ 100 mg

Mean of three measurements, Residue = **None**

... were sampled using a random solution sampling procedure. The results of chemical analysis were then compared by Single Factor Analysis of Variance (ANOVA). The uncertainty due to homogeneity was derived from the ANOVA. Heterogeneity was not detected under the conditions of the ANOVA.

Analytical method: HPLC

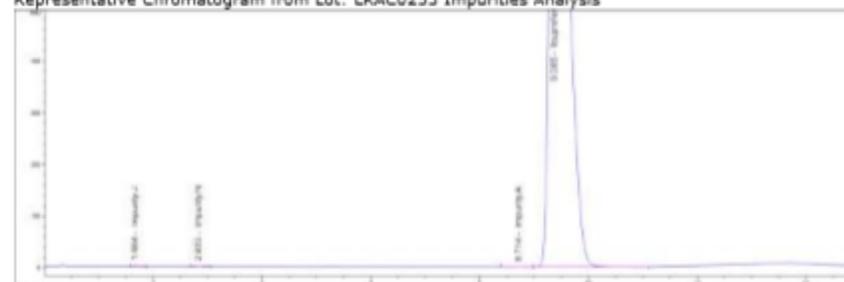
Sample size: 80 mg

Flow Rate: 1.5 mL/min  
 Column Temperature: 30 °C  
 Injection: 10 µL  
 Detector: 214 nm  
 Impurities detected:

Impurity J: 0.028%                      Impurity N: 0.018%  
 Impurity A: 0.017%

Total Impurities: 0.062%

Representative Chromatogram from Lot: LRAC0253 Impurities Analysis



**RESIDUAL SOLVENTS**

Method: GC-MS Headspace (ref.: Adapted from Residual Solvents USP <467>)  
 Column: SPB-624, 30 m x 0.25 mm, 1.4 mm  
 Carrier gas: He  
 Flow: 1.2 mL/min  
 Split Ratio: 1:5

**CERTIFIED PURITY BY MASS BALANCE**

**99.8 %  $U_{\text{crm}} = \pm 0.3 \%$ ,  $k = 2.1$**   
 (as is basis)

**LOSS ON DRYING/VOLATILES**

Method: Dry in vacuum over  $P_2O_5$  (ref.: Current Compendial Monographs)  
 Mean of three measurements, Loss = 0.0058 %

**RESIDUE ANALYSIS**

**Homogeneity assessment:**

Homogeneity was assessed in accordance with ISO Guide 35. Completed units were sampled using a random stratified sampling protocol. The results of chemical analysis were then compared by Single Factor Analysis of Variance (ANOVA). The uncertainty due to homogeneity was derived from the ANOVA. Heterogeneity was not detected under the conditions of the ANOVA.

Analytical method: HPLC

Sample size: 80 mg

Sample size: 80 mg

**Stability assessment:**

Significance of the stability assessment will be demonstrated if the analytical result of the study and the range of values represented by the Expanded

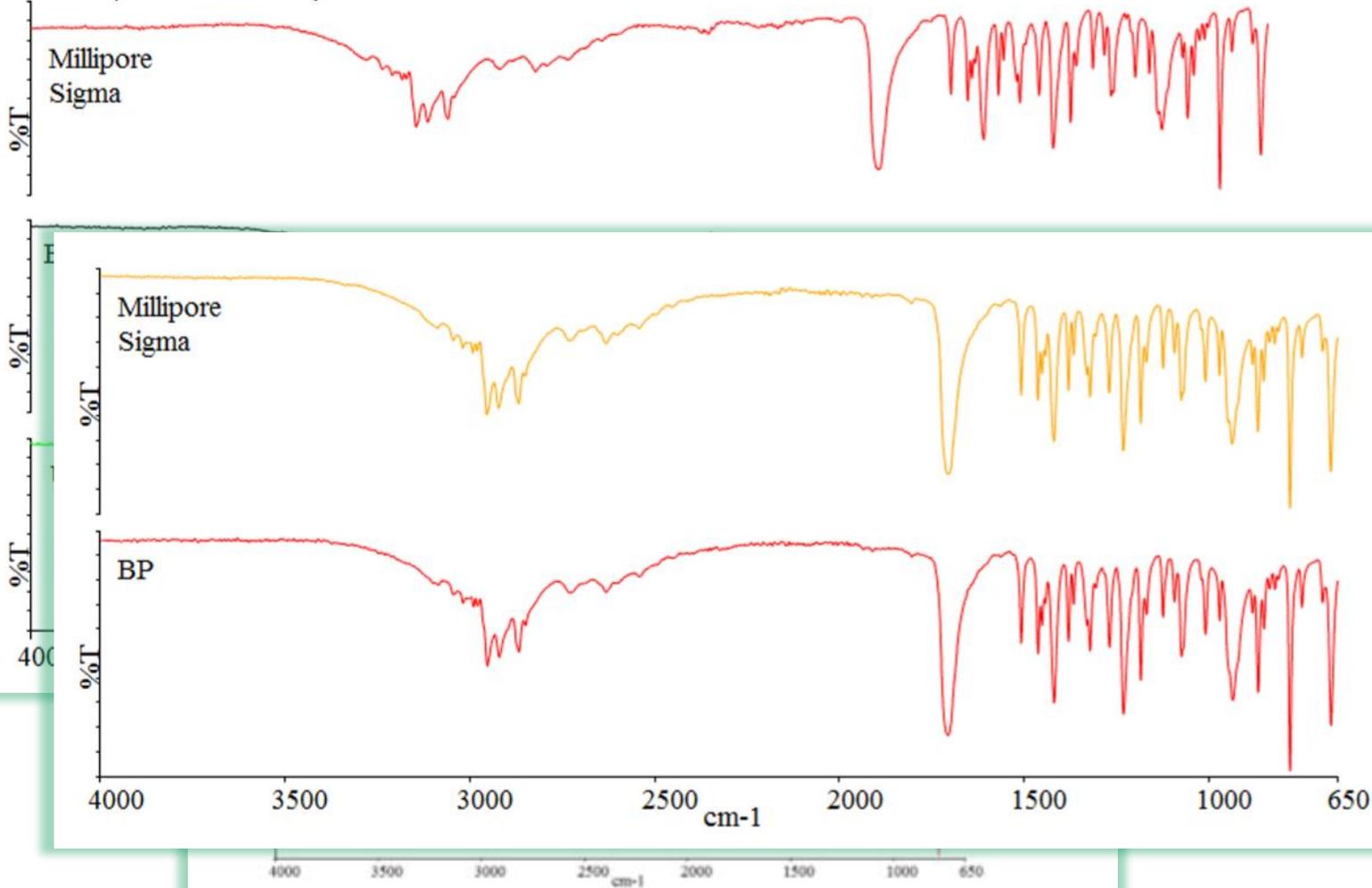
**Stability assessment:**

Significance of the stability assessment will be demonstrated if the analytical result of the study and the range of values represented by the Expanded



**Identification Test:**

**INFRARED SPECTROPHOTOMETRY** (Comparative identification analysis demonstrates direct traceability to Pharmacopeial standards)



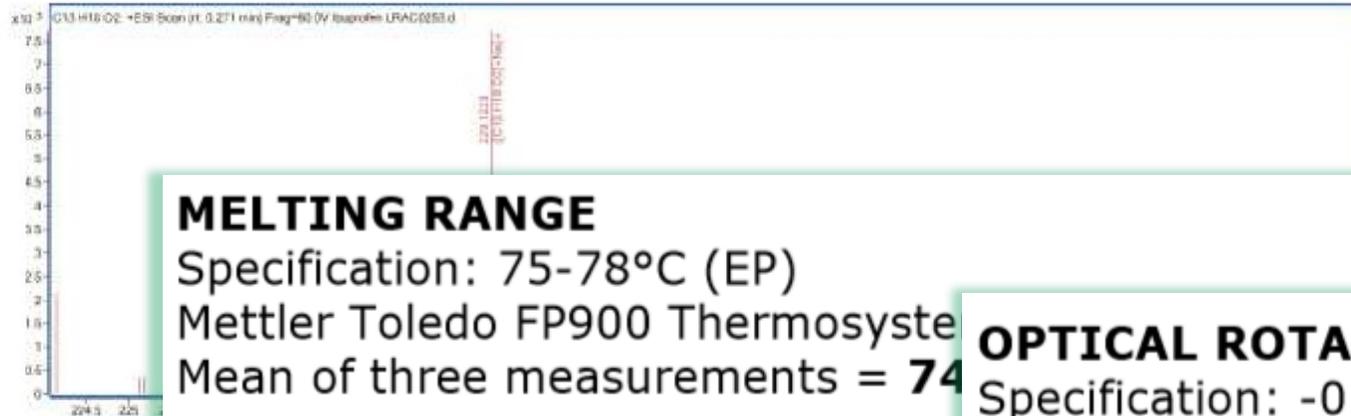
MilliporeSigma Lot: LRAC0253 vs. BP Batch: 4105

of its  
will  
initial  
  
pendial  
of a  
on a  
ibility  
ing  
study  
nidity.



**MASS SPECTRUM**

Method: HR-QTOF; 4.0 kV ESI+; temperature: 325 °C



**MELTING RANGE**

Specification: 75-78°C (EP)  
 Mettler Toledo FP900 Thermosystem  
 Mean of three measurements = 74

**OPTICAL ROTATION**

Specification: -0.005 to 0.005 ° (EP)  
 Perkin Elmer Polarimeter 343  
 Wavelength: 589 nm  
 Concentration: 0.025 g/mL

Theoretical value: 229.1205 m/z

Concentration: 0.025 g/mL  
 Cell Path: 100 mm  
 Mean of three Measurements = 0.0053 °

**Certificate of analysis revision history:**

Certificate version	Date	Reason for version
LRAC0253.1	01 November 2018	Original Release
LRAC0253.2	31 August 2020	Requalification Test

The vibrant M, Supelco, TraceCERT and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. © 2018 Merck KGaA, Darmstadt, Germany and/or its affiliates. All Rights Reserved.



The life science business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany operates as MilliporeSigma in the US and Canada.

# Особенности, выгоды, преимущества

## Фармацевтические стандарты

### Значительная экономия времени и средств

### Нет необходимости делать свои собственные рабочие стандарты

Вторичные стандарты поставляются в упаковке большего объема

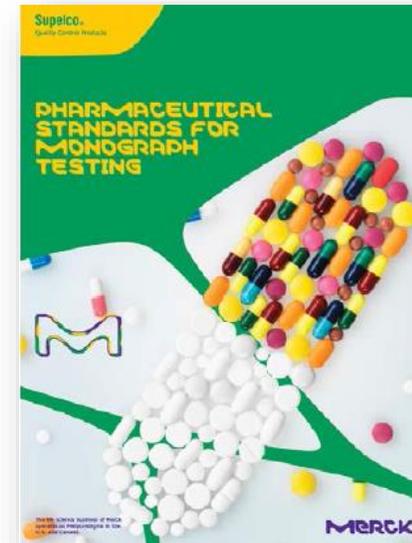
Обычно от 500 мг до 1 г (для APIs), что в 2 раза больше, чем у первичных стандартов

- Консолидация заказов, служба поддержки клиентов и техническая поддержка
- Прослеживаемость стандарта сразу к нескольким Фармакопеям

### Прослеживаемость и «гармонизация» USP/EP/BP

- Если фармакопейный стандарт доступен у USP/EP/BP, мы систематически устанавливаем прослеживаемость до соответствующего вторичного стандарта
- Значения в сертификате всегда прослеживаются к актуальному лоту Фармакопеи
- Когда действующий номер партии USP/EP/BP меняется, наш соответствующий Вторичный стандарт будет перекалиброван в соответствии с новой партией Фармакопейного стандарта и, следовательно, наш стандарт будет прослеживаться новому лоту, указанному в соответствующей фармакопее и будет доступен в online режиме на нашем сайте.

MERCK



# Особенности, выгоды, преимущества

## Фармацевтические стандарты

### Значительная экономия времени и средств

### Нет необходимости делать свои собственные рабочие стандарты

Вторичные стандарты поставляются в упаковке большего объема

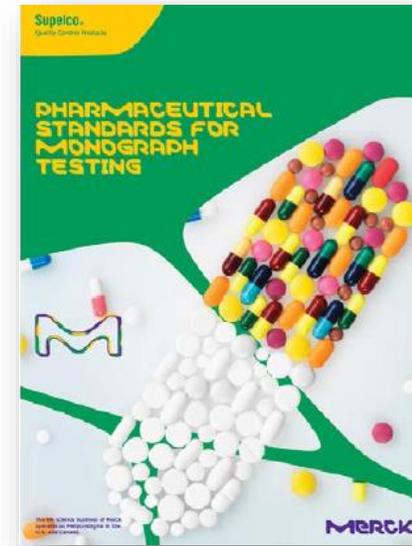
Обычно от 500 мг до 1 г (для APIs), что в 2 раза больше, чем у первичных стандартов

- Консолидация заказов, служба поддержки клиентов и техническая поддержка
- Прослеживаемость стандарта сразу к нескольким Фармакопеям

### Прослеживаемость и «гармонизация» USP/EP/BP

- Если фармакопейный стандарт доступен у USP/EP/BP, мы систематически устанавливаем прослеживаемость до соответствующего вторичного стандарта
- Значения в сертификате всегда прослеживаются к актуальному лоту Фармакопеи
- Когда действующий номер партии USP/EP/BP меняется, наш соответствующий Вторичный стандарт будет перекалфицирован в соответствии с новой партией Фармакопейного стандарта и, следовательно, наш стандарт будет прослеживаться новому лоту, указанному в соответствующей фармакопее и будет доступен в online режиме на нашем сайте.

MERCK



# Фармацевтические стандарты обновление сертификатов анализа

This is an email update to inform you of changes that will be put into effect 3/28/2014  
Please forward this update to the appropriate person if you are not the end user of the products.  
COAs for the following products have been updated.

Part Number, Description, Lot#	Type of Change
PHR1007 Mannitol P500007	Requalify against USP Lot I2L258
PHR1044 Ciprofloxacin HCl P500044	Requalify against USP Lot J1L040 and EP Batch 5
PHR1115 Stearyl Alcohol P500115	Requalify against USP Lot I1L185
PHR1139 Phenytoin P500169	Update Format
PHR1146 4-Isobutylacetophenone P500146	Requalify against USP Lot G0K364
PHR1168 Ofloxacin P500168	Update Format
PHR1173 N-Acetyl-L-Tyrosine P500175	Update Format
PHR1232 Calcium-D-Pantothenate P500232	Requalify against USP Lot P0L523
PHR1280 Xylitol LRAA0015	Requalify against USP Lot H0K260

The new COAs will be posted 3/28/2014 and can be obtained at: [www.sigma-aldrich.com/pharmastandards](http://www.sigma-aldrich.com/pharmastandards).  
This new certificate supersedes the previous version and should be used for any analysis going forward.

During the month of March the following new products were produced and will be available soon.

Part Number	Description	Unit Size
PHR1391	Praziquantel	1g
PHR1352	N-Methylpyrrolidone	2g
PHR1446	Ramipril	1g
PHR1462	Creatinine	1g
PHR1467	Promethazine Hydrochloride	1g
PHR1469	Hydroquinone	1g
PHR1485	Hydroxypropyl cellulose	1g
PHR1499	Flurbiprofen	500mg

### Monthly Pharma Secondary Standards COA updates:

Customers are notified in advance of any COA changes that may occur due to re-qualification etc.  
This service helps users ensure that they always have the most current version of a product certificate.

SUBSCRIBE NOW



- Зарегистрируйтесь, чтобы ежемесячно получать информацию обо всех изменениях Фармацевтических Стандартов [www.sigmaaldrich.com/pharmastandards](http://www.sigmaaldrich.com/pharmastandards)

Или

- Прямая ссылка для регистрации: <http://www.sigmaaldrich.com/analytical-chromatography/analytical-standards/certified-reference/pharmaceutical-secondary/coa-update-form.html>

MERCK

# ОСТАТОЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Supelco®  
Analytical Products

## КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ АНАЛИЗА ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

- Класс I: использования которых нужно избегать (высокотоксичные растворители); лимит в соответствии с ICH  $\leq 1 \mu\text{g/g}$
- Класс II: Растворители, использование которых нужно ограничивать (негенотоксичные растворители); лимит в соответствии с ICH  $\leq 10 \mu\text{g/g}$
- Класс III: Растворители низкой токсичности (малотоксичные растворители) ; лимит в соответствии с ICH  $\leq 50 \mu\text{g/g}$
- Растворители, для которых нет адекватных токсикологических данных

### complete solution for residual solvent analyses

There is a variety of solvents used in pharmaceutical processing. In the process of preparing a pharmaceutical product, you can potentially retain residual organic solvents in the final preparation. The trend has been to use less toxic solvents during the manufacture of pharmaceutical preparations. In this bulletin, we discuss the complete solution for residual solvent analyses: capillary GC columns, special solvents and standards.

Current guidelines published by the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) describes a list of specific solvents, along with daily exposure limits.

#### Capillary GC Columns for Residual Solvent Analysis

The compound lists for Classes I, II, and III contain 61 different solvents. No single column is capable of separating them all. For this reason, both of the analytical methods outlined by the United States and European Pharmacopoeia (USP and EP) describe the use of several capillary columns of different chemistries (2,3). We offer three columns that are equivalent to those described in both the EP and USP methods for the analysis residual solvents.

Capillary GC Column	USP Code	Phase	Method	I.D. (mm)/ L (m)/ df ( $\mu\text{m}$ )	Order No.
<b>Equity®-5</b>	G27/G36	Bonded: poly(5% diphenyl/95% dimethyl siloxane)	USP <467>, Method I	0.53/30/5	28279-U
<b>OVI-G43</b>	G43	Bonded: poly(6% cyanopropylphenyl/94% dimethyl siloxane)	USP <467>, Methods IV&V; EP Method 2.4.24 - Primary column	0.53/30/3	25396
<b>SUPELCOWAX® 10</b>	G16	Bonded: poly(ethylene glycol)	USP <467>, Method VI; EP Method 2.4.24 - Secondary column	0.53/30/1	25301-U

#### Residual Solvent Standards

The residual solvents described in the ICH guidelines are analyzed by direct injection of three separate mixtures, divided by their individual classes (I, II or III). We have developed calibration standards specifically for this application. These standards are specifically designed for final product testing and are tested according to USP monographs (USP <467>). The GC calibration solution is a convenient mix of benzene, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, 1,1-dichloroethylene and trichloroethylene.

Certified Reference Material, Pharmaceutical secondary standard	Order No. & Pack Size
<b>Residual Solvents Mixture - Class I</b> ; traceable to USP and PhEur	PHR1063-3x1,2ml
<b>Residual Solvents Mixture - Class IIA</b> ; traceable to USP	PHR1064-3x1,2ml
<b>Residual Solvents Mixture - Class IIB</b> ; traceable to USP	PHR1065-3x1,2ml



