

Если испытуемый образец растворился не полностью, 1 мг тонко измельченного (90) испытуемого образца помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается *очень мало растворимым*.

5.12. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Раздел приводится для информации.

1. ВВЕДЕНИЕ

Термин «стандартный образец» применяется в данной статье как обобщенное понятие, включающее стандартные вещества, стандартные препараты и эталонные спектры.

Стандартные образцы необходимы для проведения адекватного контроля качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственных средств.

Стандартные образцы утверждаются в установленном порядке, а их пригодность для последующего применения проверяется согласно предписанной программе. Необходимость использования стандартного образца предусматривается в фармакопейной статье или нормативном документе по контролю качества. Если в частной или общей статье указан стандартный образец Европейской Фармакопеи (# или другой подходящий стандартный образец), то только он принимается за официальный стандарт, т.е. единственно надежный в спорных случаях эталон.

Ниже даны определения стандартным материалам и аттестованным стандартным материалам.

В некоторых частях данной статьи приводится подробная информация о химических стандартных образцах. Общие принципы для биологических стандартных препаратов приводятся ниже, однако подробная информация по применению, нормированию и программам переконтроля не включается в связи с различной природой и зачастую сложностью сравнения с химическими стандартными образцами. Для стандартных образцов пептидов и белков в некоторых случаях требуется особый подход, особенно для количественного определения; в данной статье такая информация не приводится.

2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Первичный стандартный образец. Стандартный образец, обладающий подходящими свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующим стандартным образцом.

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

Международный стандартный образец. Международный стандартный образец — это первичный стандартный образец, который определяет Международную Единицу. Эквивалентность международного стандартного образца в Международных Единицах устанавливается Всемирной Организацией Здравоохранения.

Стандартный образец Европейской Фармакопеи. Стандартный образец, утвержденный и одобренный Европейской Фармакопейной Комиссией.

Фармакопейный стандартный образец (ФСО). Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования как указано в частной или общей статье Фармакопеи. Фармакопейные стандартные образцы — это первичные стандартные образцы. Исключение составляют такие фармакопейные стандартные образцы (особенно антибиотики), активность которых выражается в Международных Единицах, и которые, являясь вторичными стандартными образцами, относятся к международным стандартным образцам.

Биологический стандартный препарат (БСП). Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования как указано в частной или общей статье Фармакопеи. Биологические стандартные препараты — это либо вторичные стандартные образцы, активность которых выражается в Международных Единицах, либо первичные стандартные образцы, которые могут использоваться для определения Европейской Фармакопейной Единицы. Могут использоваться и другие подходящие единицы измерения, например, вирусный титр или число бактерий.

Стандартный материал (СМ). Материал или вещество, одно или более свойств которых в достаточной мере однородны и установлены, чтобы использоваться для оценки прибора, методики измерения или материалов.

Аттестованный стандартный материал (АСМ). Стандартный материал, сопровождаемый сертификатом качества, одно или более свойств которого аттестуются процедурой, устанавливающей их прослеживаемость по отношению к точному значению единицы, в которой это свойство выражается, и для которого каждое значение, указанное в сертификате, сопровождается неопределенностью с установленным уровнем достоверности.

ПРИМЕЧАНИЕ: фармакопейные стандартные образцы необходимо отличать от стандартных материалов и аттестованных стандартных материалов, которые могут использоваться в некоторых случаях в различных аналитических методиках для оценки количественных результатов. Применение стан-

дартных материалов необходимо или рекомендовано в частных или общих статьях Фармакопеи в основном для калибровки и контроля удовлетворительной эффективности приборов.

Специфичность фармакопейных стандартных образцов была официально признана во введении Руководства ИСО 34 — *Общие требования к компетентности производителей стандартных материалов (Второй выпуск, 2000)*.

3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартные образцы используются для идентификации, в испытаниях на чистоту и при количественном определении субстанций для фармацевтического использования и лекарственных средств. Стандартные образцы должны соответствовать непосредственному назначению; они не обязательно должны быть пригодны для других целей. Если стандартные образцы используются для целей, отличных от тех, для которых они были созданы, их пригодность должна быть установлена. Установленное значение любого показателя стандартного образца пригодно только для предписанного использования и не является обязательным для других целей.

Стандартные образцы с установленным содержанием/активностью для количественного определения фармацевтической субстанции могут быть пригодны для количественного определения содержания данной субстанции в лекарственном средстве при соблюдении следующих условий:

- применим хроматографический метод количественного определения фармацевтической субстанции, описанный в частной статье;

- подтверждена применимость данного метода для конкретного лекарственного средства (отсутствие взаимодействий и других мешающих влияний);

- любая пробоподготовка образца (например, экстракция) валидирована для конкретного лекарственного средства;

- использование стандартных образцов утверждено компетентным уполномоченным органом.

Стандартные образцы используются для определения содержания компонентов в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе лекарственного растительного сырья. Это могут быть: непосредственно активные вещества; маркеры, используемые для количественного определения; экстракты. Создание стандартных образцов, представляющих собой экстракты, осуществляется с использованием образцов активных веществ или маркеров с известными характеристиками.

Как правило, стандартные образцы поставляются в соответствующих количествах для не-

медленного использования после вскрытия контейнера. За использование стандартных образцов в других условиях ответственность несет аналитик. Если закрытый контейнер хранится в рекомендуемых условиях, он остается пригодным в течение срока годности данной серии. Например, информация о номерах серий стандартных образцов Европейской Фармакопеи имеется в каталоге Европейского управления по качеству лекарственных средств и здравоохранению при Совете Европы (*European Directorate for the Quality of Medicines (Council of Europe)*). Хранение растворов стандартных образцов не рекомендуется за исключением случаев, когда предварительно подтверждена их пригодность для использования.

Вторичные стандартные образцы. Вторичные стандартные образцы могут быть использованы для рутинного контроля качества во всех случаях, описанных выше для первичных стандартных образцов, при условии их утверждения по первичному стандартному образцу. Вторичные стандартные образцы предназначены для сокращения использования первичных стандартных образцов, требующих более тщательного описания и оценки и доступных в ограниченном количестве. Вторичные стандартные образцы используются в тех же целях, что и первичные стандартные образцы, по которым они утверждены.

4. СОЗДАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

4-1. ПЕРВИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Для подтверждения пригодности использования веществ или препаратов в качестве первичных стандартных образцов используются различные аналитические методики. Для фармацевтических субстанций и их примесей обычно применяется значительная часть следующих программ испытаний:

- Описание вещества (структурное описание) с помощью подходящих химических характеристик, таких как: структурная формула, эмпирическая формула и молекулярная масса. При этом могут быть использованы различные методы, включая:

- спектрометрию ядерного магнитного резонанса;

- масс-спектрометрию;

- инфракрасную спектрометрию;

- элементный анализ.

- Определение чистоты:

- определение содержания органических примесей подходящим методом разделения или спектрометрическим методом;

- определение содержания воды;

- определение содержания остаточных растворителей;

- определение потери в массе при высушивании, которое может в некоторых случа-

ях заменить определение воды и остаточных растворителей;

– определение неорганических примесей (тяжелые металлы, сульфатная зола, атомная спектрометрия, спектрометрия индуктивно связанной плазмы, рентгеновская флуоресценция); результаты не используются при количественном определении устанавливаемого содержания основного компонента, за исключением значительного влияния на это содержание;

– определение чистоты абсолютным методом (например, дифференциальная сканирующая калориметрия или фазовая растворимость; результаты этих определений используются для подтверждения результатов, полученных с использованием методов разделения; они не используются при количественном определении устанавливаемого содержания основного компонента).

Для использования первичных химических стандартных образцов в количественном анализе устанавливаемое содержание основного компонента обычно рассчитывают исходя из значений, полученных при определении примесей (органические примеси, неорганические примеси, вода и остаточные растворители), используя принцип материального баланса; могут использоваться и другие пригодные методы.

Отчет о создании стандартного образца готовится и утверждается уполномоченным лицом.

4-2. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

Испытуемые стандартные образцы проверяются с использованием большого количества аналитических методов. Рамки испытаний и число привлеченных лабораторий зависят от предназначения стандартного образца. Если не установлено иного, обычно необходимо соответствие частной статье.

При проведении совместного лабораторного испытания в ходе установления физико-химических характеристик стандартного образца, каждым участником должен быть представлен протокол испытания. Только обоснованные результаты, указанные в протоколах, используются для установления количественного содержания основного компонента или для какого-либо другого подтверждения пригодности.

Для химических стандартных образцов обычно используются подходящие части приведенной ниже программы.

4-2-1. Подлинность (идентификация).

Серия, отобранная при обычном производстве субстанции, является удовлетворительной при использовании в качестве стандартного образца. Она должна выдерживать требования частной статьи. Для первой серии проводится полное структурное описание.

4-2-2. Испытание на сопутствующие примеси.

Стандартный образец, соответствующий примеси, характеризуется показателями «подлинность» и «чистота». В случае использования стандартного образца для определения содержания заданной примеси предпочтительно, чтобы содержание этой примеси в стандартном образце составляло не менее 95,0%; если пределы не указываются, содержание принимается за 100,0%; такое приближенное значение допустимо, если оно не будет оказывать существенного влияния на определение примесей. Если такое минимальное содержание не может быть получено, используют заявленное процентное содержание примеси в стандартном образце.

Если примесь недоступна в достаточном для получения стандартного образца количестве, используются следующие подходы:

– приготовление стандартного образца, который содержит смесь основного компонента (компонентов) и примеси или примесей;

– приготовление стандартного образца, содержащего смесь специфических примесей.

Поскольку такая смесь используется и для определения содержания данной примеси, содержание примеси в стандартном образце устанавливается при помощи стандартных методов разделения, а полученное значение приписывается стандартному образцу.

4-2-3. Количественное определение.

4-2-3-1. *Химический метод количественного определения.* Если стандартный образец используют для количественного определения фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества, рамки испытания такого стандартного образца расширяются. В общем случае несколько привлеченных и совместно работающих лабораторий испытывают предложенную субстанцию и выдают детализированный протокол испытаний. Полученные результаты используют для расчета устанавливаемого содержания. В случае использования селективного метода количественного определения особенно важно определить содержание примесей в стандартном образце; при этом лучше всего использовать дополнительные аналитические научно-обоснованные методы, включая, где это возможно, абсолютные методы определения (# абсолютный метод основан на использовании только фундаментальных физических постоянных и/или универсальных величин (молярная масса, атомное число, стехиометрические коэффициенты)).

Если стандартные образцы требуются для методов количественного определения, не включающих хроматографию (например, колориметрии или спектрофотометрии в ультрафиолетовой области), то должна быть проверена относительная реакционная способность или относительное поглощение примесей, присутствующих в стандартизируемой субстанции, чтобы

удостовериться, что эти характеристики значительно не отличаются от таковых для основного компонента.

Протокол испытаний обычно содержит следующие показатели:

– определение содержания воды (или потеря в массе при высушивании);

– определение содержания органических примесей (включая остаточные растворители) с использованием предписанных методов разделения;

– по возможности, определение процентного содержания основного компонента с использованием абсолютного метода; это подтверждающее определение не обязательно выполняется всеми участниками, и полученные результаты не будут использоваться для расчета устанавливаемого содержания.

Протокол также содержит испытания пригодности системы и критерии приемлемости для каждого из выполненных испытаний.

Если не указано иное, установленное содержание для субстанции или препарата принимается таким, как указано на контейнере ('as is' — «как есть»), и стандартный образец не требует высушивания перед использованием. Для стандартных образцов, используемых при количественном определении и приготовленных путем лиофилизации, содержание чистой субстанции указывается в миллиграммах или в Международных Единицах на контейнер.

4-2-3-2. Микробиологический метод количественного определения. Прежде всего стандартный образец для микробиологического метода количественного определения проверяют на соответствие требованиям частной статьи. В случае получения удовлетворительных результатов проводится совместное (с привлечением нескольких участников) количественное определение микробиологическим методом с использованием международного стандартного образца. Результат выражается в Международных Единицах. Если отсутствует международный стандартный образец, используются Европейские Фармакопейные Единицы. Установленная активность рассчитывается исходя из результатов объединенного испытания. Применяются различные валидационные критерии согласно обычным статистическим методикам (5.3). Установленная активность с доверительным интервалом рассчитывается на основании статистически достоверных результатов.

4-2-3-3. Количественное определение компонентов в лекарственном растительном сырье и в лекарственных средствах на основе лекарственного растительного сырья. Рамки испытаний стандартных образцов, используемых в частных статьях на лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья, варьируют в зависимости от типа этих стандартных образцов.

– Активные вещества или маркеры оцениваются по показателям подлинности и чистоты; значение количественного содержания устанавливается независимо от чистоты.

– Экстракт используется в качестве стандартного образца, если отсутствует достаточное количество соответствующего активного вещества или маркера. Установленное содержание для экстракта рассчитывают по результатам количественного определения, полученным при совместном определении разными лабораториями, с использованием образца активного вещества или маркера с известными характеристиками.

4-2-4. Отчет о создании стандартного образца.

Подготовленный отчет о создании стандартного образца содержит результаты исследований, полученные при его разработке, а также информацию об использовании стандартного образца. В отчете по химическому методу количественного определения стандартного образца указывают установленное содержание с его логическим обоснованием. Рассчитывают неопределенность установленного содержания, и если эта неопределенность меньше предписанной величины, которая обоснованно является незначительной по отношению к критериям приемлемости для количественного определения, то результаты испытаний принимают. В противном случае могут быть проведены повторные испытания (целиком или частично) либо расширены пределы количественного содержания фармацевтической субстанции. Неопределенность полученного установленного содержания не приводится как часть информации, предоставляемой со стандартным образцом, так как точность метода и неопределенность установленного содержания для стандартного образца учитываются при установлении предела (пределов) в частной статье.

4-3. ВТОРИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Вторичный стандартный образец должен проявлять те же значимые для испытания (испытаний) свойства, что и первичный стандартный образец. Объем испытаний вторичного стандартного образца не такой большой, как требуется при создании первичного стандартного образца. Вторичный стандартный образец утверждается путем сравнения с первичным стандартным образцом.

Идентификация.

– Для использования в абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области: полосы поглощения соответствуют по расположению и относительной величине полосам поглощения первичного стандартного образца.

– Для использования в методах разделения: расстояние, пройденное веществом (тонкослойная хроматография, электрофорез), время миграции вещества (капиллярный электрофорез)

и время удерживания (газовая или жидкостная хроматография) для вторичного стандартного образца соответствуют таковым для первичного стандартного вещества.

Испытание на чистоту.

Для использования в методах разделения: требования такие же, как для идентификации, но при использовании для количественных расчетов должно быть установлено содержание, соответствующее аналитическому сигналу, полученному при использовании первичного стандарта.

Количественное определение.

Для вторичных стандартных образцов количественное определение проводят относительно первичных стандартных образцов с установленным содержанием или активностью. Свойство, величину которого необходимо установить для вторичного стандартного образца, должно быть близким по значению этому же свойству первичного стандартного образца, с которым сравнивается вторичный стандартный образец. Количество независимых повторных определений, так же как и применяемые критерии приемлемости, заранее определены.

5. ПРОИЗВОДСТВО, МАРКИРОВКА, ХРАНЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ

5-1. ПРОИЗВОДСТВО

Все производственные операции осуществляются в соответствии с существующими нормами надлежащей практики, для того чтобы гарантировать прослеживаемость и сохранность стандартного образца. Производственная документация включает информацию относительно упаковки, маркировки и хранения. Для обеспечения сохранности стандартных образцов их помещают в контейнеры при соблюдении соответствующих условий наполнения и укупорки. Применяемые для этих целей контейнеры могут быть одноразового или многоразового использования; при этом для уменьшения риска разложения, контаминации или попадания воды более предпочтительны одноразовые контейнеры.

5-2. МАРКИРОВКА

Маркировка включает название стандартного образца, название поставщика, номер серии, а также любую другую информацию, необходимую для правильного использования стандартного образца. Если стандартный образец используется для количественного определения, дополнительно указывают:

- установленное процентное содержание;
- либо концентрацию химического вещества в миллиграммах или миллилитрах на контейнер;
- либо установленную активность (для биологического или микробиологического метода

количественного определения) в единицах активности на миллиграмм или на контейнер.

Маркировка стандартных образцов содержит дату переконтроля или дату истечения срока годности. Для стандартных образцов Европейской Фармакопеи дату переконтроля или дату истечения срока годности не приводят, так как в плане переконтроля (см. ниже) предусмотрен контроль непрерывной пригодности стандартных образцов для использования.

Пояснительный листок (вкладыш).

Дополнительно может предоставляться сопроводительный пояснительный листок (вкладыш), содержащий информацию, необходимую для правильного использования стандартного образца. Пояснительный листок считается частью маркировки. Если это указано в частной статье, пояснительный листок содержит хроматограмму.

5-3. ХРАНЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Стандартные образцы должны храниться и распространяться в условиях, гарантирующих наилучшую стабильность.

Стандартные образцы Европейской Фармакопеи.

Стандартные образцы Европейской Фармакопеи главным образом хранятся в помещениях с контролируемым температурным режимом при температуре $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$. Однако ряд стандартных образцов, которые являются относительно нестабильными, хранятся при температуре $(-20 \pm 5)^\circ\text{C}$; клеточные культуры — в жидком азоте (при температуре -180°C); или, в некоторых случаях (например, препараты живых вирусов) — при температуре $(-80 \pm 10)^\circ\text{C}$.

Для минимизации риска повреждения при транспортировке используют специальную упаковку.

Стандартные образцы, которые обычно хранятся при температуре $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$, отправляются обычной почтой, так как кратковременное отклонение от температурных условий долговременного хранения для таких образцов не опасно. Стандартные образцы, хранящиеся при температуре -20°C , упаковываются в контейнеры со льдом и отправляются экспресс-почтой. Стандартные образцы, хранящиеся при температуре -80°C или в жидком азоте, упаковываются в контейнеры с «сухим льдом» и отправляются экспресс-почтой.

6. ПЛАН ПЕРЕКОНТРОЛЯ

Система переконтроля разработана и выполняется для гарантирования непрерывной пригодности стандартных образцов для использования. Обычно в плане переконтроля учитывают известные физико-химические свойства и данные по стабильности стандартного образца. Стандартные образцы периодически проверяют на стабильность

при хранении. Программа мониторинга призвана обнаруживать любые признаки разложения на ранней стадии с использованием соответствующих аналитических методик. Используемые методы должны быть выбраны из уже использованных в процессе создания стандартных образцов.

Периодичность и полнота переконтроля стандартных образцов зависят от ряда следующих факторов:

- стабильность;
- контейнер и система укупоривания;
- условия хранения;
- гигроскопичность;
- физическое состояние;
- предполагаемое использование;
- однократное или многократное использование.

Стандартные образцы обычно представляют собой порошки, в некоторых случаях — растворы. Предпочтительно, чтобы стандартные образцы были представлены в контейнере для однократного использования. Если стандартные образцы представлены в контейнерах для многократного использования, переконтроль гигроскопичных или чувствительных к кислороду веществ может проводиться чаще. Методы испытаний включают определение воды и продуктов распада (если они известны). Период переконтроля может быть уве-

личен при наличии обоснованных данных. Максимально допустимое отклонение от установленного содержания должно быть заранее определено; в случае его превышения серию необходимо перепроверить или заменить.

Стандартные образцы Европейской Фармакопеи.

Программа мониторинга Европейского управления по качеству лекарственных средств и здравоохранению при Совете Европы (*EDQM*) включает набор следующих испытаний, отличающихся быстротой, чувствительностью и применимостью для малых количеств:

- определение воды, потеря в массе при высушивании и/или термогравиметрический анализ;
- расчет содержания примесей с использованием методов разделения;
- в некоторых случаях — определение молярной чистоты с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии;
- применение других специфических испытаний для определения примесей.

Любые обнаруженные значимые различия, выявленные последним испытанием, ведут к более тщательному изучению серии и, в случае необходимости, к созданию новой серии.