

<11> СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ФАРМАКОПЕИ США^{USP}

Стандартные образцы, предоставляемые Фармакопейной конвенцией США (USP Reference Standards или USP RS), являются всесторонне охарактеризованными образцами лекарственных средств и продуктов питания (лекарственных субстанций, биологических препаратов, вспомогательных веществ, диетических добавок, ингредиентов питания, примесей, продуктов разложения, стандартов для калибровки и верификации функционирования оборудования). Будучи утвержденными в качестве стандартных образцов, предназначенных для сравнительных испытаний и количественного определения (т.е. в качестве составной части монографий) в Фармакопее США (USP) или Национальном формуляре (NF) данные образцы обладают официальным статусом и легально признаются в США. Пригодность для использования в других целях решается пользователем.

Официальные стандартные образцы Фармакопеи США представляют собой первичные стандартные образцы, признаваемые в данном статусе правоохранными органами и, в случае приемлемости, откалиброванные относительно международных стандартных материалов, например, предоставляемых Всемирной организацией здравоохранения. Стандартные образцы Фармакопеи США ни в коей мере не предназначены для лечения. Стандартные образцы Фармакопеи США предоставляются для целей легальной метрологической поверки и позволяют обеспечить сопоставимость результатов и их прослеживаемость до единиц Международной системы (SI) независимо от того, сертифицирован материал или нет. Стандартные образцы Фармакопеи США являются стандартными материалами, описанными в издании International Vocabulary of Metrology – Basic

and General Concepts and Associated Terms (VIM): 3rd Edition 2007.

ТИПЫ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартные образцы для испытаний, регламентируемых Фармакопеей США или Национальным формуляром

Стандартные образцы для официальных испытаний, регламентируемых Фармакопеей США или Национальным формуляром, предоставляются в виде чистых материалов или смесей химических веществ, соответствующих лекарственным субстанциям или вспомогательным веществам. Использование таких материалов указывается в монографиях, а сами материалы, как правило, необходимы для количественного определения и/или идентификации. Установление их пригодности для применения в целях, отличных от указанных в монографии, входит в обязанность пользователя.

Характеристики свойств или численные параметры стандартных образцов указываются на этикетке и должны использоваться при расчетах, производимых по монографии и соответствующим общим разделам. Для стандартных образцов с не указанными на этикетке или в сопроводительной документации характеристиками свойств или численными параметрами чистота принимается за 100 % в количественных определениях.

Стандартные образцы примесей

Стандартные образцы примесей могут включать следующие:

- органические примеси, образующиеся в процессе производства или хранения веществ и включающие исходные материалы, промежуточные продукты, побочные продукты, реагенты, катализаторы и/или продукты разложения;
- неорганические примеси, образующиеся обычно в процессе синтеза и включающие реагенты, катализаторы, тяжелые металлы или неорганические соли;
- остаточные растворители, являющиеся неорганическими или органическими жидкостями, применяемыми для приготовления растворов или суспензий в процессе синтеза вещества.

Стандартные образцы примесей могут представляться в виде очищенных однокомпонентных

материалов или смесей нескольких примесей. Альтернативные способы контроля примесей могут включать представление фармакопейных образцов веществ с указанным содержанием примеси; использование относительных времен удерживания и факторов отклика при хроматографическом определении или предоставление теоретических характеристик, например, коэффициентов поглощения в УФ-области при выбранных длинах волн.

В более ранних изданиях фармакопеи для указания примесей применялись их химические названия. Для простоты перечисления и поиска они были постепенно замещены на обозначение «Стандартный образец соединения Y, родственного X» («X related compound Y RS»), где X – название фармакопейного вещества, Y – следующая буква алфавита. Значение последней буквы не обязательно должно соответствовать схемам наименований в других фармакопеях. Стандартный образец смеси примесей может также называться, исходя из его назначения, например, «Стандартный образец X для проверки пригодности системы» («X System Suitability RS»). Фармакопейные и химические названия приводятся в каталоге и на этикетке стандартного образца.

Сертифицированные стандартные материалы

Сертифицированные стандартные материалы Фармакопеи США (CRMs) представляют собой стандартные образцы с сертифицированными значениями характеристик, связанными с неопределенностью и метрологическим соответствием согласно Руководствам 30-35 Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization (ISO) Guides 30-35). Правильное применение таких стандартных материалов обеспечивает прослеживаемость результатов до единиц Международной системы (SI) и сопоставимость процедур.

Стандартные образцы Фармакопеи США для испытаний биологических препаратов

Фармакопейная конвенция США предоставляет стандартные образцы для испытаний лекарственных биологических препаратов и вспомогательных материалов. По историческим и другим причинам, а также в соответствии с указаниями в разделе 5.50.10. *Единицы биологической активности в Общих положениях и требованиях* стандартные образцы Фармакопеи США для испытаний биоло-

гических препаратов могут отличаться по размерности, определению или другим характеристикам от признанных на международном уровне стандартов. Международные стандартные образцы, как правило, не являются взаимозаменяемыми при отсутствии других указаний в документации стандарта, в связи с чем стандартные образцы Фармакопеи США используют для испытаний и количественных определений, регламентируемых Фармакопеей США – Национальным формуляром.

Стандартные образцы Национального формуляра

Стандартные образцы с названием на этикетке «Стандартный образец Национального формуляра» («NF Reference Standard») соответствуют маркировке «Стандартный образец Фармакопеи США» («USP Reference Standard») ввиду объединения Фармакопеи США и Национального формуляра в рамках Фармакопейной конвенции США 2 января 1975 года. При необходимости использования стандартного образца Фармакопеи США допускается применение соответствующего вещества с названием «Стандартный образец Национального формуляра».

Переход от аутентичных веществ к стандартным образцам Фармакопеи США

Ранее всесторонне охарактеризованные стандартные материалы, не используемые в монографиях или общих разделах Фармакопеи США – Национального формуляра, разрабатывались Фармакопейной конвенцией США с целью оказания услуг и распространялись в качестве аутентичных веществ (AS). Аутентичные вещества обычно представляют собой всесторонне охарактеризованные химические вещества, которые подлежат межлабораторным испытаниям и поступают, главным образом, в аналитические, клинические, фармацевтические и исследовательские лаборатории. Такие материалы могут применяться для идентификации, разработки методики, оценки эффективности методики или других целей для подтверждения ее пригодности и валидованности пользователем.

Материалы под названием «аутентичные вещества» не предполагаются к дальнейшему распространению Фармакопейной конвенцией США. Все стандартные материалы независимо от их использования в монографиях или общих раз-

делах Фармакопеи США – Национального формуляра будут называться «Стандартные образцы Фармакопеи США».

Аутентичные визуальные стандартные образцы

Аутентичные визуальные стандартные образцы (AVR) относятся к стандартным образцам Фармакопеи США, но различаются от стандартных образцов химических веществ. Аутентичные визуальные стандартные образцы не применяют в химическом анализе. Аутентичные визуальные стандартные образцы используют с целью визуального сравнения веществ в определенных испытаниях для подтверждения соответствия их фармакопейным требованиям. Аутентичные визуальные стандартные образцы включают в монографии.

Стандартные образцы Фармакопеи США для калибровки и верификации функционирования оборудования

Данные материалы предоставляются для анализа и, в случае приемлемости, корректирования работы приборов с целью обеспечения правильности и/или точности результатов или, иначе, получения допустимых результатов. Применение таких стандартных образцов обычно описывается в соответствующих общих разделах.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ФАРМАКОПЕИ США

Официальное применение стандартных образцов Фармакопеи США регламентируется монографиями и общими разделами фармакопеи и осуществляется в следующих целях:

- для количественного анализа лекарственных субстанций и лекарственных препаратов, испытаний на чистоту или испытаний с использованием компенсационных и контрольных растворов;
- для качественного анализа (например, идентификации, проверки пригодности систем, в качестве веществ-свидетелей в хроматографических методах);
- для проведения специфических испытаний (например, в качестве стандартных образцов для калибровки и верификации функционирования оборудования, аутентичных визуальных стан-

дартных образцов, стандартных образцов при определении точки плавления, подсчете частиц).

Как указано выше, Фармакопейной конвенцией США предоставляются аутентичные вещества, не указанные в монографиях и общих разделах Фармакопеи США и применяемые по усмотрению пользователя.

УПАКОВКА

Количество стандартного образца Фармакопеи США в индивидуальном контейнере зависит от его фармакопейного назначения и обычно является достаточным для нескольких определений. Некоторые стандартные материалы (большинство материалов, доступных лишь в малых количествах) фасуют в контейнеры однократного использования. Такие продукты однократного использования, как правило, являются лиофилизированными, их содержание на этикетке указывают в единицах массы или активности в расчете на контейнер. В данном случае содержимое контейнера является готовым к использованию и не требует дополнительного взвешивания. Указания для получения готовой формы содержимого контейнера приводят либо на этикетке, либо в монографии, использующей данный стандартный образец.

МАРКИРОВКА

Маркировка должна содержать полный объем информации, необходимой для правильного хранения и применения стандартного образца Фармакопеи США в соответствующей монографии. В информацию включают указания по использованию, предостережения, сведения для подконтрольных субстанций, характеристики свойств или численные параметры стандартных образцов, применяемых в количественных определениях. В случае стандартных образцов для калибровки и верификации функционирования оборудования приводят допустимые нормы отклонения. При необходимости к стандартным образцам Фармакопеи США прилагают дополнительные документы, например, технические листы указаний или типичные хроматограммы.

При отсутствии других указаний в методиках частных монографии или общих разделов стандартные образцы Фармакопеи США должны при-

меняться в соответствии с указаниями, представленными на его этикетке. Данные по безопасности для всех стандартных материалов приводятся на сайте Фармакопейной конвенции США.

Хотя стандартные образцы Фармакопеи США подлежат повторному контролю по предписанному графику для определения пригодности к использованию, на их этикетке не указывают срок годности. Значительное число стандартных образцов Фармакопеи США может применяться по их официальному назначению, пока они входят в список «Действующая серия» Каталога стандартных образцов Фармакопеи США последнего выпуска до действительной даты использования. После израсходования серию указывают в списке «Предыдущая серия» каталога и составляют список «Действительная дата использования». Публикация Каталога стандартных образцов осуществляется Фармакопейной конвенцией США один раз в два месяца. Последнее издание каталога может быть найдено на сайте Фармакопейной конвенции США www.usp.org. Пользователь должен лично убедиться до применения, что поставленная серия стандартного образца Фармакопеи США имеет официальный статус, находясь в списках «Действительная серия» или «Предыдущая серия» до действительной даты использования.

ПРАВИЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Многие фармакопейные испытания и количественные определения основаны на сравнении испытуемого образца со стандартным образцом Фармакопеи США. В таких случаях измерения выполняют как на приготовленном испытуемом образце, так и стандартном образце. Если указано, что приготовление стандартного раствора или стандартного препарата для количественного определения осуществляется путем последовательного разведения или иным способом, это означает, что стандартный образец вещества должен быть точно взвешен (см. общие разделы <41> *Разновесы и весы* и <31> *Мерная посуда*). При взвешивании малых масс следует учитывать также возможные ошибки (см. также раздел 6.50.20.1. *Корректирование растворов в Общих положениях и требованиях*). Исключение составляют стандартные образцы, для которых определяется содержание в расчете на контейнер, как указано выше.

Применение стандартных образцов Фармакопеи США осуществляется в соответствии со следующими указаниями:

- **«Использовать как есть».** Стандартный образец используют без предварительной обработки или поправки для летучих соединений. Способ предпочтителен в тех случаях, когда валидированные данные показывают, что содержание летучего соединения постоянно в течение времени.
- **«Высушивать перед использованием».** Стандартный образец используют тотчас после высушивания при установленных условиях. Высушивание не следует выполнять в контейнере, в котором первоначально содержался стандартный образец. Часть материала должна быть перенесена в отдельный сухой сосуд.
- **«Определить содержание воды титриметрическим методом во время использования».** Стандартный образец используют с поправкой на содержание воды или потерю в массе при высушивании, определенные на отдельной части материала. При необходимости титриметрического определения воды во время использования стандартного образца поступают в соответствии с указаниями общего раздела <921> *Определение воды, Метод I*. Для данной цели пригодны инструментальные или микроаналитические методы. При использовании обычных количеств (около 50 мг стандартного образца) титрование выполняют реагентом, разбавленным в 2-5 раз. При определении потери в массе при высушивании на отдельной части стандартного образца Фармакопеи США поступают в соответствии с указаниями на этикетке. Количества, меньшие требуемых в общем разделе <731> *Потеря в массе при высушивании*, могут применяться для стандартного образца Фармакопеи США в случае, если пользователь может получить достаточно точные результаты.

Во всех случаях, когда на этикетке указания для применения стандартного образца требуют предварительного высушивания или поправки для летучих соединений, действия должны быть выполнены во время его использования. Дальнейшие подробности эксперимента должны контролироваться Стандартными операционными инструкциями пользователя и правилами Надлежащей лабораторной практики.

ХРАНЕНИЕ

Стандартные образцы Фармакопеи США должны храниться в упаковке, в которой они выпускаются Фармакопейной конвенции США (т.е. флаконы, упакованные в герметически запааянные пакеты). При необходимости специальных условий хранения приводят соответствующие указания на этикетке. Обеспечение сохранности содержимого вскрытых флаконов для предполагаемого применения, установленного значения и информации о неопределенности входит в обязанности пользователя.