

ниже, однако далее в настоящем разделе не рассматриваются.

В нескольких частях данного раздела приводится подробная информация о стандартных образцах химических веществ, описание стандартных образцов биологических препаратов не представляется. Приведенные в разделе общие принципы применяются и к ним, однако, учитывая их разнообразное происхождение и часто более сложную структуру по сравнению со стандартными образцами химических веществ, подробная информация об их использовании, аттестации и программах периодического контроля в данный раздел не включается. В разделе также не рассматривается специфический подход к аттестации стандартных образцов белков и пептидов, особенно установление количественного содержания.

1/3:51200

## 5.12. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

*Данный раздел публикуется для информации*

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Термин «стандартные образцы», применяемый в настоящем разделе, является общим термином, включающим стандартные образцы веществ, стандартные образцы препаратов и стандартные спектры.

Стандартные образцы часто необходимы для обеспечения надлежащего контроля качества субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов.

Стандартные образцы аттестуют с использованием предназначенных для этого методик, пригодность которых в течение времени проверяют согласно предварительно составленной программе.

Указание о необходимости использования стандартного образца является неотъемлемой частью монографии или спецификации производителя. Ссылка на стандартный образец Европейской фармакопеи в монографии или общих разделах означает, что лишь он является официальным образцом, применяемым в спорных случаях или сомнениях.

Определения стандартных образцов и сертифицированных стандартных материалов приводятся

### 2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

#### **Первичный стандартный образец (Primary standard)**

Стандартный образец, свойства которого для предназначенных целей доказаны без сравнения с существующими стандартными образцами.

#### **Вторичный стандартный образец (Secondary standard)**

Стандартный образец, аттестованный путем сравнения с первичным стандартным образцом.

#### **Международный стандартный образец (International standard)**

Первичный стандартный образец, определяющий Международную единицу активности. Эквивалентность международного стандартного образца в международных единицах устанавливается Всемирной организацией здравоохранения.

#### **Стандартный образец Европейской фармакопеи (European Pharmacopoeia reference standard)**

Стандартный образец, аттестованный под руководством Европейской фармакопейной комиссии и утвержденный ею.

#### **Стандартный образец химического вещества Европейской фармакопеи [European Pharmacopoeia Chemical Reference Substance (CRS)]**

Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования в соответствии с указаниями

монографии или общего раздела Европейской фармакопеи. Стандартные образцы химических веществ Европейской фармакопеи являются первичными стандартными образцами, за исключением стандартных образцов (преимущественно антибиотиков), откалиброванных в Международных единицах активности. Последние являются вторичными стандартными образцами, подлежащими отслеживанию до присвоения им статуса международных стандартных образцов.

#### **Стандартный образец биологического препарата Европейской фармакопеи [European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation (BRP)]**

Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования в соответствии с указаниями монографии или общего раздела Европейской фармакопеи. Стандартные образцы биологических препаратов Европейской фармакопеи являются вторичными стандартными образцами, откалиброванными в Международных единицах, или первичными стандартными образцами, которые могут использоваться для установления единиц Европейской фармакопеи или других единиц измерения, например, титра вируса или количества бактерий.

#### **Стандартный материал [Reference Material (RM)]**

Материал или вещество, однородные по одному или нескольким свойствам и аттестованные надлежащим образом для использования при калибровке прибора, оценке методики измерения или определении характеристик материала.

#### **Сертифицированный стандартный материал [Certified Reference Material (CRM)]**

Сопровождаемый сертификатом стандартный материал, одна или несколько характеристик которого сертифицированы по процедуре, обеспечивающей его прослеживаемость до точного определения единицы измерения, в которой выражены характеристики. Значение каждой сертифицированной характеристики указывают с неопределенностью при установленном уровне достоверности.

*ПРИМЕЧАНИЕ:* фармакопейные стандартные образцы следует отличать от стандартных материалов и сертифицированных стандартных материалов, которые могут применяться для различных целей при использовании разнообразных анали-

тических методик для количественных определений. Стандартные материалы используют или рекомендуют к использованию в ряде монографий и общих разделов фармакопеи, преимущественно для калибровки или верификации надлежащего функционирования лабораторного оборудования.

Специфичность фармакопейных стандартных образцов официально признана в предисловии к руководству ИСО 34 *Общие требования к производителям стандартных материалов (второе издание 2000)*: «Фармакопейные стандартные образцы и вещества аттестуются и распространяются фармакопейными органами в соответствии с общими принципами данного руководства. При этом следует отметить, что фармакопейными органами применяется другой подход по представлению пользователям стандартных образцов данных, указываемых в сертификатах анализа, и сроков годности. Кроме того, не указывается неопределенность установленных для стандартных образцов значений, поскольку ее вклад ничтожен, учитывая устанавливаемые в фармакопеях пределы, связанные со специфическими аналитическими методиками количественного определения».

### **3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ**

Стандартные образцы используют для идентификации, испытаний на чистоту и количественного определения субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов. Пригодность стандартных образцов доказывают только для предполагаемого использования, для других целей они могут быть не пригодны. Если стандартный образец предполагается использовать для целей, отличных от той, для которой он был аттестован, его пригодность в этом случае должна быть полностью доказана. Любая характеристика, установленная для стандартного образца, достоверна только для предназначенного использования и может быть не пригодной в других целях.

Стандартные образцы Европейской фармакопеи с установленным значением содержания/активности, предназначенные для количественного определения субстанции для фармацевтического применения, могут быть пригодными для определения активного вещества в лекарственном препарате при выполнении следующих условий:

- для количественного определения применяется хроматографическая методика, описанная в монографии на активную субстанцию;
- пользователь верифицирует пригодность методики для данного лекарственного препарата (отсутствие влияния других веществ);
- все стадии пробоподготовки испытуемого образца (например, экстракция) валидированы для данного лекарственного препарата;
- использование стандартного образца одобрено компетентным уполномоченным органом.

Стандартные образцы аттестуют также для определения содержания компонентов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Стандартные образцы могут быть активными веществами, маркерами, используемыми для количественного определения, или экстрактами. Стандартные образцы, состоящие из экстрактов, аттестуют с помощью изученных надлежащим образом образцов активных веществ или маркеров.

Стандартные образцы Европейской фармакопеи предоставляются в количестве, необходимом для немедленного использования после вскрытия контейнера. Применение их в других условиях определяется ответственностью аналитика. Если неоткрытый контейнер со стандартным образцом хранится в рекомендуемых условиях, он остается пригодным для применения, пока будет действительной данная серия стандартного образца. Информация о действительных сериях стандартных образцов содержится в каталоге стандартных образцов, который предоставляется Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM). Не рекомендуется хранение растворов стандартных образцов, если их пригодность не была доказана пользователем.

*Вторичные стандартные образцы.* 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. Вторичный стандартный образец аттестуют и применяют с целью ограничения использования первичного стандартного образца, требующего более расширенных испытаний и оценки и доступного в ограниченном количестве. Вторичный

стандартный образец применяют лишь для тех же целей, что и первичный стандартный образец, с помощью которого он был аттестован.

#### 4. АТТЕСТАЦИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

##### 4-1. ПЕРВИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Вещество или препарат, аттестуемые в качестве первичного стандартного образца, должны быть охарактеризованы различными аналитическими методиками, подтверждающими его пригодность для использования.

К субстанциям для фармацевтического применения и их примесям обычно применяют соответствующие разделы следующей программы испытаний:

- Характеристика вещества (обоснование структуры) путем определения соответствующих химических параметров, таких как структурная формула, эмпирическая формула и молекулярная масса. Для этого может использоваться несколько методов, в том числе:
  - спектрометрия ядерного магнитного резонанса;
  - масс-спектрометрия;
  - спектрофотометрия в инфракрасной области;
  - элементный анализ.
- Определение чистоты:
  - определение содержания органических примесей с использованием соответствующего метода разделения или спектрометрического метода, при необходимости;
  - количественное определение воды;
  - определение содержания остаточных растворителей;
  - определение потери в массе при высушивании, которое может в отдельных случаях заменить определение воды и остаточных растворителей;
  - определение неорганических примесей (испытание на тяжелые металлы, сульфатная зола, атомная спектрометрия, спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, рентгенофлуоресцентная спектрометрия); полученные результаты не используют для определения содержания вещества, за исключением случаев, когда они могут оказать существенное влияние на данное значение;

- определение чистоты абсолютным методом (т.е. дифференциальная сканирующая калориметрия или метод фазовой растворимости, при необходимости; результаты данных испытаний используют для обоснования и подтверждения результатов, полученных методами разделения; их не используют для расчета содержания).

Для первичного стандартного образца химического вещества, аттестуемого для целей количественного определения, устанавливаемое содержание обычно рассчитывают по значениям, полученным из определения примесей (органические и неорганические примеси, вода и остаточные растворители) на основании баланса масс; могут также использоваться другие подходящие методы. Отчет по аттестации стандартного образца оформляется и утверждается уполномоченным лицом.

#### 4-2. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

Испытания потенциальных стандартных образцов проводят различными аналитическими методами. Объем испытаний и количество участвующих лабораторий зависят от назначения стандартного образца. Как правило, потенциальный стандартный образец должен отвечать требованиям соответствующей монографии, другие подходы должны быть обоснованы.

При проведении в ходе аттестации стандартного образца межлабораторных испытаний протокол испытаний направляют каждому участнику. Для установления той или иной характеристики стандартного образца, подтверждающей его пригодность, используют только достоверные результаты, полученные согласно протоколу испытаний.

Для стандартных образцов химических веществ обычно применяют соответствующие разделы следующей программы испытаний.

**4-2-1. Идентификация.** Как правило, для данной цели отбирают одну из промышленных серий субстанции. Подтверждают, что данная серия соответствует требованиям монографии, на первой серии проводят полное обоснование структуры.

**4-2-2. Испытание на родственные примеси.** Стандартный образец, соответствующий примеси, проверяют на подлинность и чистоту. Если стандартный образец используют для количе-

ственного определения данной примеси, предпочтительным считают минимальное содержание 95 %; в случае его достижения, установленное значение не указывают и принимают за 100 %; данное приближение приемлемо ввиду отсутствия существенного влияния на определение примеси. Если указанное минимальное содержание не может быть достигнуто, стандартный образец получает установленное значение.

Если примесь не может быть получена в достаточном количестве для аттестации стандартного образца, существует несколько других подходов:

- приготовление стандартного образца, содержащего смесь вещества и его примеси(ей);
- приготовление стандартного образца, содержащего смесь определяемых примесей.

Если такую смесь также используют для количественного определения отдельной примеси, содержание примеси в стандартном образце определяют соответствующими методами разделения, и стандартному образцу присваивают установленное значение по данному показателю.

#### 4-2-3. Количественное определение

**4-2-3-1. Количественное определение химическими методами.** Если стандартный образец предназначен для применения в количественном определении активной субстанции или вспомогательного вещества (стандартный образец для количественного определения), объем его испытаний больше, чем в случае идентификации. В целом, испытания вещества, предложенного в качестве стандартного образца, выполняют несколько сотрудничающих лабораторий в строгом соответствии с подробным протоколом испытаний. Полученные результаты используют для установления содержания вещества в стандартном образце. Особенно важно определить содержание примесей, если проводят избирательное количественное определение. В этом случае наиболее целесообразно провести испытание предложенной субстанции с помощью дополнительных научно обоснованных аналитических методик, включающих, по возможности, абсолютные методы.

Если стандартный образец предназначен не для хроматографического метода (например, фотометрии или спектрофотометрии в ультрафиолетовой области), должны быть проверены относительная реакционная способность или относительное погло-

шение примесей, присутствующих в веществе, для подтверждения их существенного различия с характеристиками основного вещества.

Для установления содержания вещества в стандартном образце разрабатывают протокол испытаний, который должен четко соблюдаться участниками межлабораторных испытаний. Как правило, в протокол включают:

- определение воды (или потери в массе при высушивании);
- оценку органических примесей (включая, при необходимости, остаточные растворители) с помощью указанных методик разделения;
- и, по возможности, определение содержания вещества абсолютным методом, которое являлось бы подтверждающим определением, не обязательным для всех участников испытаний, и результаты которого не использовались бы в расчетах устанавливаемого значения.

В протоколе также описывают испытания для проверки пригодности системы и допустимые нормы для каждого выполняемого испытания.

При отсутствии других указаний установленное значение присваивают веществу или препарату, содержащемуся в контейнере («как есть»), при этом содержимое контейнера перед использованием не высушивают.

Для стандартных образцов, предназначенных для количественного определения и полученных путем лиофилизации, содержание чистого вещества указывают в миллиграммах или Международных единицах на флакон.

**4-2-3-2. Количественное определение микробиологическим методом.** Стандартный образец для количественного определения микробиологическим методом в первую очередь должен соответствовать требованиям монографии. При удовлетворительных результатах проводят межлабораторные испытания с использованием международного стандартного образца. Активность выражают в Международных единицах. При отсутствии международного стандартного образца используют единицы Европейской фармакопеи. Установленное значение активности рассчитывают по результатам межлабораторных испытаний. Используют различные критерии достоверности результатов, включая параллельность определе-

ний, линейность и квадратичное отклонение в соответствии со стандартными статистическими методиками (5.3). Установленное значение активности указывают в доверительном интервале, рассчитанном на основании статистически достоверных результатов.

**4-2-3-3. Количественное определение компонентов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.** Стандартные образцы, применяемые в монографиях на лекарственные растительные препараты, различаются по объему испытаний в зависимости от типа стандартного образца.

- Активный компонент или вещество-свидетель характеризуют и оценивают на подлинность и чистоту, значение содержания присваивают вне зависимости от чистоты.
- Экстракт используют в качестве стандартного образца в случаях, когда активного компонента или маркера недостаточно для приготовления стандартного образца. Присваиваемое значение содержания экстракта определяют с помощью межлабораторных испытаний с использованием охарактеризованных надлежащим образом образцов активного компонента или компонента-маркера, для которого устанавливают количественное содержание.

**4-2-4. Отчет об аттестации.** Оформляют отчет, содержащий результаты работ по аттестации, а также информацию, касающуюся использования стандартного образца. В отчете об аттестации стандартного образца для количественного определения химическими методами значение, присвоенное веществу, указывают вместе с его обоснованием. Для присвоенного значения рассчитывают неопределенность, и, в случае, если она меньше предварительно установленного значения, которое считается несущественным по отношению к допустимым нормам количественного содержания, принимают результаты проведенных работ. В других случаях испытания могут быть повторены целиком или частично, или пределы содержания активного вещества могут быть расширены. Неопределенность установленного значения не включают в информацию, прилагаемую к стандартному образцу, так как точность методики и неопределенность значения, присвоенного стандартному образцу, учитываются при установлении пределов содержания в монографии.

### 4.3. ВТОРИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Вторичный стандартный образец должен обладать характеристикой(ами), аналогичной(ыми) первичному стандартному образцу, значимой(ыми) в испытаниях, для которых его аттестуют. Объем его испытаний меньше, чем при аттестации первичного образца. Вторичный стандартный образец аттестуют путем сравнения с первичным стандартным образцом, которому он должен соответствовать. Официальный первичный стандартный образец используют повсеместно для аттестации вторичных стандартных образцов.

#### Идентификация

- Для применения в спектрофотометрии в инфракрасной области: области поглощения должны соответствовать по положению и относительному размеру с областями поглощения первичного стандартного образца.
- Для применения в методах разделения: длина пробега, время хроматографирования и время удерживания вторичного стандартного образца должны совпадать с характеристиками первичного стандартного образца в тонкослойной хроматографии или электрофорезе, капиллярном электрофорезе, газовой и жидкостной хроматографии, соответственно.

**Испытания на чистоту.** Для применения в методах разделения: используют такие же подходы, как и для идентификации. При аттестации стандартного образца для количественного определения содержание вещества в нем устанавливают по аналитическому сигналу первичного стандартного образца.

**Количественное определение.** Содержание вещества во вторичных стандартных образцах определяют с помощью первичного стандартного образца с установленным содержанием или активностью. Устанавливаемая характеристика вторичного стандартного образца должна совпадать по величине с характеристикой первичного стандартного образца, с которым проводят сравнение. Количество независимых параллельных определений и допустимые нормы отклонения содержания определяют заранее.

## 5. ПРОИЗВОДСТВО, МАРКИРОВКА, ХРАНЕНИЕ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ

### 5-1. ПРОИЗВОДСТВО

Все операции выполняют согласно требованиям надлежащей производственной практики с целью обеспечения соответствия и сохранности стандартного образца. В производственном протоколе отражают информацию о заполнении, маркировке и хранении. Стандартные образцы расфасовывают в контейнеры в соответствующих условиях заполнения и укупорки, обеспечивающих их сохранность. Применяемые контейнеры могут быть многократного или однократного использования, однако применение последних предпочтительнее для минимизации риска разложения, контаминации или поглощения воды.

### 5-2. МАРКИРОВКА

На этикетке указывают название стандартного образца, наименование поставщика, номер серии и другую информацию, необходимую для правильного использования стандартного образца. Если стандартный образец применяют при количественном определении, на этикетке приводят также следующую информацию:

- установленное содержание в процентах;
- или содержание химического вещества в контейнере в миллиграммах или миллилитрах;
- или установленную активность (для количественного определения биологическим или микробиологическим методами) в единицах активности на миллиграмм или на флакон.

На этикетке стандартных образцов производителей указывают дату повторного контроля или срок годности. На этикетках стандартных образцов Европейской фармакопеи дату повторного контроля или срок годности не указывают, так как их пригодность для применения проверяют в ходе программы повторного контроля (см. ниже).

**Вкладыши.** В прилагаемых информационных вкладышах также может содержаться информация, необходимая для правильного использования стандартного образца. Информационный вкладыш считают частью маркировки. В соответствии с указаниями в монографии к вкладышу прикладывают хроматограмму.

### 5-3. ХРАНЕНИЕ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ

Стандартные образцы хранят и распространяют в

условиях, обеспечивающих их оптимальную стабильность.

**Стандартные образцы Европейской фармакопеи.** Большинство стандартных образцов Европейской фармакопеи хранят в помещениях с контролируемой температурой  $5 \pm 3$  °С. Однако целый ряд относительно нестабильных стандартных образцов хранят при температуре  $-20 \pm 5$  °С или, в некоторых случаях (например, живые вирусные препараты) при температуре  $-80 \pm 10$  °С, а клеточные культуры в жидком азоте ( $-180$  °С).

Для минимизации рисков повреждения при транспортировании стандартных образцов применяют специальную упаковку.

Стандартные образцы, обычно хранящиеся при  $5 \pm 3$  °С, отправляют обычной почтой, так как краткосрочное пребывание при более высокой температуре не оказывает негативного влияния на качество стандартного образца. Стандартные образцы, хранящиеся при  $-20$  °С, упаковывают со льдом и отправляют экспресс-почтой. Стандартные образцы, хранящиеся при  $-80$  °С или в жидком азоте, упаковывают с сухим льдом (твердым углерода диоксидом) и отправляют экспресс-почтой.

## 6. ПРОГРАММА ПОВТОРНОГО КОНТРОЛЯ

Для подтверждения пригодности стандартных образцов с течением времени составляют и выполняют программу повторного контроля. Обычно программу повторного контроля применяют с учетом известных физико-химических характеристик и данных по стабильности стандартного образца. Периодически проводят проверку стабильности стандартных образцов при хранении. Программу мониторинга стабильности разрабатывают таким образом, чтобы с помощью соответствующих аналитических методик выявить на ранней стадии любой признак разрушения образца. Применяемые методики выбирают из методик, использованных при аттестации стандартного образца, что обеспечивает доступность исходных данных. Периодичность и объем испытаний при повторном контроле стандартных образцов зависят от ряда факторов, в том числе:

- стабильность;
- система контейнера с укупоркой;
- гигроскопичность;

- физическое состояние;
- предполагаемое применение;
- форма выпуска (однократное или многократное использование).

Большинство стандартных образцов выпускают в форме порошков, однако некоторые готовят в виде растворов. Стандартные образцы выпускают преимущественно в упаковке для однократного использования. Однако если стандартный образец упакован в контейнер для многократного использования, частота повторного контроля может быть увеличена для гигроскопичных или чувствительных к кислороду веществ. Выполняемые испытания включают определение воды и продуктов разложения (если они известны). Период повторного контроля может быть увеличен при наличии достаточных данных. Максимально допустимое изменение от установленного значения должно быть определено заранее, и, если оно превышено, серия стандартного образца должна быть переаттестована или заменена.

**Стандартные образцы Европейской фармакопеи.** Программа мониторинга EDQM включает перечисленные ниже испытания, отличающиеся быстротой выполнения, чувствительностью и пригодностью для испытаний небольших количеств образцов:

- определение воды, потеря в массе при высушивании и/или термогравиметрический анализ;
- определение примесей с помощью методов разделения, пригодных для оценки стабильности;
- определение молярной чистоты методом дифференциальной сканирующей калориметрии (в случае приемлемости);
- применение других специфических испытаний для обнаружения примесей.

Любые выявленные значительные изменения в сравнении с последней проверкой приводят к более широкому изучению серии и, при необходимости, ее переаттестации или замене.



В качестве стандартных образцов Государственной фармакопеи Республики Казахстан (СО ГФ РК)

принимаются стандартные образцы фармакопей, с требованиями которых гармонизирована ГФ РК (Европейская фармакопея, Фармакопея США, Британская фармакопея).

Применение стандартных образцов перечисленных выше фармакопей должно осуществляться в соответствии с указаниями, приведенными в гармонизированном тексте монографии или методики. Испытания в соответствии с монографиями Европейской фармакопеи должны проводиться с использованием стандартных образцов Европейской фармакопеи (EP CRS, EP BRP), испытания в соответствии с монографиями и в отдельных случаях по методикам Фармакопеи США – с применением стандартных образцов Фармакопеи США (USP RS), испытания по методикам Британской фармакопеи – с использованием стандартных образцов Британской фармакопеи (BP CRS).

К стандартным образцам ГФ РК относятся также национальные первичные стандартные образцы, предназначенные для испытаний лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Их производство осуществляется из растительного сырья в соответствии с установленными требованиями. Аттестация национальных стандартных образцов ГФ РК проводится РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Перечень национальных стандартных образцов ГФ РК включает следующие:

- СО ГФ РК арглабина;
- СО ГФ РК артемизинина;
- СО ГФ РК ахиллина;
- СО ГФ РК гармина;
- СО ГФ РК грассгемина;
- СО ГФ РК леукомизина;
- СО ГФ РК лимонена;
- СО ГФ РК пиностробина;
- СО ГФ РК пулегона;
- СО ГФ РК стахидрина;
- СО ГФ РК хамазулена;

- СО ГФ РК цинаропикрина;
- СО ГФ РК экидистерона;
- СО ГФ РК эхинопсина.

Национальные стандартные образцы ГФ РК используют для идентификации и количественного определения компонентов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.