

# Обеспечение стран СНГ фармакопейными стандартными образцами

Согласно Европейской фармакопее (ЕФ) «стандартные образцы (СО) используют для достижения надлежащего уровня контроля качества (КК) лекарственных средств (ЛС)» [1, 2]. СО применяют для КК ЛС начиная от разработки медрепаратов и вплоть до их использования потребителем. При разработке лекарств уже на стадии валидации аналитических методик необходимо уделять серьезное внимание использованию СО [3, 4]

**Леонтьев Д. А.,**  
зам. директора по научной работе,  
начальник отдела валидации  
и стандартных образцов,

**Гризодуб А. И.,**  
директор,  
ГП «Украинский научный  
фармакопейный центр качества  
лекарственных средств»,  
г. Харьков

В соответствии с современными требованиями [2, 5, 6, 7], СО используют для контроля качества практически любого лекарственного средства. СО необходимы для КК ЛС по таким важнейшим показателям качества, как «Идентификация», «Количественное определение», «Примеси». СО также применяют в фармакотехнологических испытаниях, эффективных для выявления фальсифицированных ЛС (в частности, это тест «Растворение для твердых дозированных лекарственных средств» [8]). Без КК ЛС по данным показателям трудно выявить фальсифицированные и особенно субстандартные ЛС (т. е. некачественные), которые представляют опасность для потребителя. Отметим, что субстандартные ЛС встречаются гораздо чаще фальсифицированных, что еще раз подчеркивает роль СО в гарантии качества лекарств.

Учитывая роль СО в КК ЛС, важнейшим вопросом является его доступность для государственного органа, контролирующего

качество лекарств на рынке. Доступность СО фактически во многом определяет уровень КК ЛС в стране. Идентификация в большинстве случаев может быть проведена методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), а количественное определение – методом спектрофотометрии, и таким образом даже для государственных лабораторий КК ЛС 1 уровня по классификации ВОЗ (имеющих минимальное приборное оснащение) [9] потребность в официальных СО достаточно велика.

В настоящее время в фармацевтической отрасли действует двухуровневая система с использованием СО следующего статуса:

- официальный (фармакопейный) СО (ФСО) – утвержденный и введенный в действие фармакопейным органом (имеющий статус отраслевого). ФСО используется для проведения арбитражных анализов и калибровки рабочих СО (РСО).
- РСО – СО, имеющий статус СО предприятия; используется для проведения поточных анализов при условии, что РСО откалиброван по ФСО.

Для фармацевтических СО характерен следующий «жизненный цикл». Первоначально фирма-разработчик выводит на рынок оригинальный препарат. Параллельно она же разрабатывает СО действующего вещества этого препарата. При регистрации такого ЛС, в соответствии с требованиями CTD (Common

Technical Document), для данного СО предоставляется достаточно большой объем информации, которая должна гарантировать его качество [10, 11]. После выхода инновационного препарата из-под патентной защиты на рынке появляются копии данного ЛС – дженерики. Параллельно, в целях защиты потребителя, на данный препарат разрабатывается фармакопейная монография. Она устанавливает минимальные требования к качеству, обязательные для всех лекарств, зарегистрированных на рынке страны. Одновременно с разработкой новой фармакопейной монографии происходит и разработка соответствующих фармакопейных СО, необходимых для КК указанного ЛС. При введении в действие ФСО становится официальным для проведения анализа данного ЛС – т. е. обязательным в случае арбитражного анализа и аттестации РСО предприятия – производителя лекарственных препаратов.

При использовании ФСО ответственной за их качество является соответствующая фармакопея, стандарты качества которой обязательны для регистрирующих и контролирующих органов. Применение ФСО – одно из необходимых условий для признания результатов арбитражного анализа легитимными.

Государственной фармакопеей Украины (ГФУ) была принята следующая концепция ее построения [12]:

- ГФУ гармонизирована с ЕФ. На использование материалов Европейской фармакопеи получено соответствующее разрешение. Национальными (официальными) ФСО в Украине являются эталонные спектры, СО (EP CRS) и стандартные биологические препараты (EP BRP) ЕФ или ГФУ.
- В ГФУ вводятся монографии на готовые ЛС (отсутствующи-

щие в ЕФ), с использованием материалов фармакопеи США (АФ). На использование материалов последней получено соответствующее разрешение. Для данных монографий применяются СО АФ (USP RS) или ГФУ.

Ответственность ГФУ состоит в том, что при использовании ФСО ЕФ/ГФУ или USP RS/ГФУ должно быть получено одно и то же заключение о качестве ЛС (т. е. соответствует оно или не соответствует требованиям спецификации).

Отметим, что в настоящее время АФ предоставила право распространения своих ФСО ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (далее – Фармакопейный центр Украины), что позволяет поставлять их в пределах страны на максимально выгодных условиях [13].

Важнейший вопрос, определяющий доступность СО, – их стоимость. Рассмотрим ценовую политику ведущих фармакопей мира относительно СО.

Наиболее доступными и недорогими из импортных ФСО являются европейские – каталожная стоимость большинства СО составляет EUR 79 (около UAH 800). Но поскольку в ЕФ не описаны готовые ЛС, подавляющее число СО действующих веществ не предназначено для количественного определения (только лишь для идентификации). Кроме того, большинство СО примесей являются технологическими, а не продуктами деградации, которые необходимо контролировать в готовых ЛС. Это резко сужает сферу применения ФСО ЕФ.

Британская фармакопея (БФ) гармонизирована с ЕФ и для анализа субстанций использует европейские ФСО. В БФ описаны готовые лекарства, поэтому имеются ФСО для их анализа. Стандартная каталожная стоимость составляет GBP 97 для ФСО БФ примеси и GBP 111 для ФСО БФ действующего вещества.

АФ использует собственную систему стандартизации, поэтому для анализа субстанций используются ФСО АФ, отличные от европейских. В АФ также описаны готовые ЛС и имеются ФСО АФ для их

анализа. Каталожная стоимость ФСО АФ действующего вещества обычно составляет USD 204, а ФСО примеси – USD 636.

Отметим, что при поставке импортных СО в Украину (как и в любую другую страну СНГ) к каталожной стоимости добавляется НДС, стоимость поставки, таможенной очистки, процент за оказание услуги (если СО поставляются третьей организацией). В результате стоимость импортных СО может возрасти практически вдвое по сравнению с каталожной. Кроме того, таможенные процедуры могут существенно задержать поставку импортного СО. В этом плане ФСО ГФУ имеют для большинства стран СНГ (Россия, Беларусь, Молдова, Грузия, др.) огромное преимущество – возможность поставки без таможенной очистки. Стоимость большинства ФСО ГФУ действующих веществ составляет UAH 700 без НДС (около USD 87). Список имеющихся ФСО ГФУ представлен на сайте Фармакопейного центра Украины ([www.sphu.org](http://www.sphu.org)).

Проблему проведения анализа с использованием импортных ФСО можно продемонстрировать на примере готового ЛС – клопидогреля (в Украине выпускается несколькими предприятиями). В соответствии с АФ для анализа таблеток необходимы:

- Clopidogrel Bisulfate (125 mg) USD 909;
- Clopidogrel Related Compound A (20 mg) USD 772;
- Clopidogrel Related Compound B (20 mg) USD 772;
- Clopidogrel Related Compound C (20 mg) USD 772.

Учитывая, что ФСО в большинстве случаев предназначены для одноразового использования и не хранятся после вскрытия упаковки, затраты на СО для одной серии анализов составят минимально USD 3325 плюс расходы на НДС/

доставку/ таможенную очистку/оплату расходов поставщика (вплоть до USD 6450). Понятно, что с применением импортных ФСО данный анализ вряд ли будет проводиться при контроле качества ЛС в странах СНГ. В настоящее время аттестованы ФСО ГФУ клопидогреля бисульфата и примеси А и ведется разработка ФСО ГФУ примесей В и С. В данном случае **использование ФСО ГФУ позволяет более чем в 10 раз снизить затраты на ФСО** при проведении анализа, т. е. фактически сделать доступным для государственных органов, проводящих контроль качества ЛС на рынке страны.

Несмотря на столь высокую цену импортных ФСО, практически все фармакопеи дотируют их. Стоимость коммерчески доступного реактива может быть существенно выше соответствующего ФСО. Особенно это касается СО примесей действующих веществ и маркеров растительного сырья/препаратов из него. Например, по каталогу Sigma – Aldrich стоимость 1 мг гиперозида составляет EUR 75 (!), каталожная стоимость USP RS (50 мг) USD 1110 (!), каталожная стоимость ФСО ГФУ (50 мг) UAH 1100 – т. е. менее USD 140 (!). Гиперозид очень часто используется для стандартизации содержания флавоноидов. Учитывая невысокую стоимость растительного сырья, в странах СНГ проводить анализ возможно только с использованием ФСО ГФУ гиперозида.

ЕФ во многих случаях для растительного сырья/препаратов из растительного сырья отказывается от использования ФСО и допускает применение коммерчески доступных реактивов. К примеру, для анализа растительного сырья – корней эхинацеи пурпурной – необходимы следующие реактивы:

Разделы монографии	Наименование	Стоимость за 1 фасовку
Идентификация, С	Caffeic acid	2 г EUR 10
	Cynarin	5 мг EUR 195
	Echinacoside	10 мг EUR 117
Идентификация, Е	b-Sitosterol	10 мг EUR 181
	N-isobutylododecatetraenamide	1 мг EUR 97
Итого:		EUR 600

**ВИАЛЕК**

Группа компаний "ВИАЛЕК"

Россия, с. Москва:  
Тел. +7(495) 277-27-60  
Тел. +7(495) 941-47-98  
e-mail: [eda@vialek.ru](mailto:eda@vialek.ru)  
[www.vialek.ru](http://www.vialek.ru)

Украина, с. Киев:  
Тел. +38 (044) 278-27-64  
e-mail: [eda@vialek.kiev.ua](mailto:eda@vialek.kiev.ua)  
[www.vialek.kiev.ua](http://www.vialek.kiev.ua)

**Оптимизация издержек**

- Оценка и оптимизация затрат на контроль качества
- Управление изменениями и отклонениями
- Методология бережливого производства
- Процессный подход

**Усложнять просто, упрощать сложно**

Обучение    Аудитинг    Международная сертификация

В связи с этим Фармакопейный центр Украины проводит такую политику: для анализа растительного сырья аттестуется ФСО ГФУ сухого экстракта, содержащего все компоненты, которые заявляются как маркеры, характеризующие подлинность растительного сырья. В случае использования ФСО ГФУ экстракта эхинацеи пурпурной затраты на стандартные образцы/реактивы более чем в 10 раз ниже, чем при использовании импортных реактивов.

Таким образом, **использование коммерчески доступных реактивов для анализа эквивалентно использованию как минимум восьми ФСО ЕФ!**

Оперативность поставки СО является критическим фактором как для производителей лекарственных средств, так и контролирующих органов. Обычно форс-мажорная доставка импортных СО ведет к удорожанию их в разы, поэтому данной услугой пользуются чрезвычайно редко. Как правило, в целях удешевления поставщик формирует достаточно большой заказ на импортные СО, в результате чего поставка затягивается на 30–60 дней. Понятно, что это практически делает невозможным использование импортных СО для оперативного контроля качества ЛС на рынке страны. ФСО ГФУ поставляются в течение двух недель после оплаты. В случае форс-мажора имеется техническая возможность поставки ФСО ГФУ за одни сутки для большинства городов Украины и соответственно двух-трех суток для других стран СНГ. Такая поставка производится по договоренности с заказчиком и обычно не сопровождается удорожанием ФСО ГФУ.

Еще один важнейший фактор обеспечения контроля качества ЛС для потребителя – номенклатура официальных СО. Политика АФ состоит в том, что примерно для 80 % препаратов, находящихся на рынке, должны быть введены в действие фармакопейные монографии и, соответственно, имеются ФСО, необходимые для контроля качества и субстанции, и препарата. Номенклатура ФСО

АФ составляет около 2600 наименований. Номенклатура ФСО ГФУ на январь 2012 г. – около 500 наименований, причем она достаточно интенсивно расширяется (порядка 5 новых позиций в месяц). Отметим, что ФСО ГФУ аттестуются практически для любых показателей качества/методов анализа, важнейшими из которых являются:

- ФСО для количественного определения в ГЛС химическими методами анализа;
- ФСО для количественного определения микробиологическими методами (например, гентамицин, эритромицин);
- ФСО/БСП для количественного определения биологическими методами (к примеру, окситоцин, гепарин);
- ФСО, используемые в странах СНГ в соответствии с Государственной фармакопеей СССР, – например, ФСО ГФУ экстракт ландыша, предназначен для количественного определения биологическим методом);
- ФСО растительных маркеров, наработанных из растительного сырья;
- ФСО стандартизованных растительных экстрактов;
- ФСО примесей (около 50 наименований, в основном специально синтезированные);
- ФСО для проверки пригодности хроматографической системы;
- ФСО для другого применения, не описанные в ГФУ (как стандарт мутности, используемый для визуальной оценки бактериальных взвесей).

Кроме вышеперечисленных ФСО, используемых непосредственно для КК ЛС, ГФУ аттестует СО, необходимые для обеспечения качества анализа ЛС, а именно:

- для проведения валидации – для прямых методов анализа, которые не предусматривают использование СО в рутинном анализе (титриметрия, рефрактометрия, вискозиметрия и др.);
- образцы контроля качества работы лаборатории;
- ФСО для калибровки/верификации оборудования.

В Украине, как и в других странах СНГ, готовые ЛС производятся в большинстве случаев из импортных субстанций. Для субстанций, не описанных в фармакопее, потенциально только их производитель может корректно аттестовать СО, т. к. обладает всей необходимой информацией. Однако производитель субстанции не может обеспечить СО для производителя готовых ЛС в другой стране (для методов анализа и состава препаратов, о которых отсутствует информация). И тем более производитель готовых лекарств не в состоянии аттестовать СО, поскольку информации для регистрации субстанции недостаточно. **Фармакопейный центр Украины проводит аттестацию и вводит в действие ФСО ГФУ действующих веществ (и их примесей), не описанных в фармакопеях**, что практически решает вопрос обеспечения официальными СО для контроля качества ЛС на рынке. Аттестация проводится по заявке заказчика; в настоящее время такая услуга востребована многими странами СНГ. Возможность оперативной аттестации данных СО (срок выполнения порядка 1 месяца) – важнейшее преимущество ФСО ГФУ. Подобной политики придерживается и АФ. Для ЛС, не описанных в ее монографиях, но которые присутствуют на рынке и для которых востребованы СО, имеется банк аутентичных веществ (т. е. фактически СО, подлинность и чистоту которых гарантирует АФ).

Примеси действующих веществ, не описанные в фармакопее как СО, в качестве коммерчески доступных реактивов могут стоить слишком дорого (каталожная цена порядка сотен USD за 1–5 мг вещества встречается достаточно часто). В связи с этим Фармакопейный центр Украины предлагает всем заинтересованным лицам программу замещения импортных реактивов/СО на ФСО ГФУ [12]. Стоимость первоначального синтеза примеси составляет около UAH 7000 (т. е. менее USD 1000). При этом заказчику предоставляется количество ве-

щества (из расчета содержания одной упаковки и соответственно числа упаковок) в 2–10 раз дешевле (в зависимости от сложности синтеза) соответствующего импортного ФСО/реактива. Впоследствии эта примесь поддерживается как ФСО ГФУ, и заказчик может закупить требуемый объем по каталожной цене.

### Заключение

В публикации рассмотрена роль СО в контроле качества лекарственных средств и роль официальных (фармакопейных) СО для обеспечения качества лекарств, а также безопасности последних

### Литература:

1. 5.12. Стандартные образцы// Государственная фармакопея Украины/ Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» – Первое изд. – Дополнение 3. – Харьков, 2009. – с. 79–88.
2. 5.12. Reference standards// European Pharmacopoeia, 01/2008:51200.
3. 2.2.N.2. Валидация аналитических методик и испытаний// Государственная фармакопея Украины/ Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» – Первое изд. – Дополнение 2. – Харьков, 2008. – с. 85–67.
4. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Q2(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline. [www.ich.org](http://www.ich.org).
5. Impurities in New Drug Substances. Q3a (r2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. [www.ich.org](http://www.ich.org).
6. Impurities in New Drug Products Q3b (r2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. [www.ich.org](http://www.ich.org).
7. Леонтьев Д. А. Фармацевтические стандартные образцы/ Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 томах на русском языке/ Под ред. члена-кор. НАН Украины Георгиевского В. П. – Харьков: изд. НТМТ, – 2012. – Т. 3.
8. 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms// European Pharmacopoeia, 01/2012:20903.
9. National laboratories for drug surveillance and control// Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium guidelines and related materials. Volume 1. WHO, Geneva. 1997. P 162–174.
10. The rules governing medicinal products in the European Union. Notice to Applicants, Part I C 1, Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation. Notice to Applicants, Part II, Concerning chemical, pharmaceutical and biological documentation for chemical active substance(s), for radiopharmaceutical products, for vegetable medicinal products.
11. European Compliance Academy. Primary and Secondary Reference Standards – Procurement, Characterization and Use. European Conference 25-26 November 1999, Berlin. Материалы конференции.
12. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2008. – 620 с. – Доповнення 3. – 2009. – 280 с. – Доповнення 4. – 2011. – 540 с.
13. [www.sphu.org](http://www.sphu.org).

для потребителя. Проанализированы критические аспекты, обуславливающие доступность ФСО для контроля качества ЛС на рынке страны. Проведена сравнительная характеристика ФСО Государственной фармакопеи Украины, Европейской фармакопеи, Фармакопеи США и Британской фармакопеи. Показаны преимущества ФСО ГФУ в части цены, оперативности поставки и номенклатуры для фармацевтических предприятий и контролирующих органов стран СНГ. Использование ФСО ГФУ позволяет обеспечить современный уровень контроля качества ЛС. ■