

## Стандартные образцы – одно из важнейших звеньев обеспечения контроля качества лекарственных средств

Международный симпозиум по фармацевтическим стандартным образцам, Страсбург (Франция), 3–4 сентября 2012 г.



Стандартные образцы (СО) – это инструмент, который позволяет «измерить» качество лекарственного средства. В настоящее время вряд ли возможно найти современное лекарство, для контроля качества которого не требовался бы соответствующий СО. В связи с этим все стороны, ответственные за качество лекарственных средств перед пациентом (регистрирующие органы, инспектирующие производство, контрольные лаборатории, фармакопеи), уделяют очень большое внимание вопросам, связанным с СО

### Дмитрий Леонтьев,

кандидат фармацевтических наук, заместитель директора по научной работе, начальник отдела валидации и стандартных образцов, ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

3 – 4 сентября 2012 г. в Страсбурге (Франция) состоялся Международный симпозиум по фармацевтическим СО. Организатором симпозиума выступил Европейский директорат по качеству лекарственных средств и изделий медицинского назначения (EDQM). Материалы симпозиума представлены на сайте EDQM (11th International Symposium on Pharmaceutical Reference Standards, 3–4 September 2012, Strasbourg, France).

Кроме пленарных докладов также проходила постер-сессия, на которой был представлен доклад Государственной Фармакопеи Украины по вопросам создания системы фармацевтических СО в стране. Значительная часть доклада была посвящена созданию метрологической системы контроля качества лекарственных средств. С представленным докладом можно ознакомиться на сайте Фармакопейного центра Украины [www.sphu.org](http://www.sphu.org).

Одними из центральных вопросов симпозиума были метрология при аттестации и использование фармацевтических СО. Очень инте-

ресные и важные дебаты проходили при обсуждении позиций фармакопей по отношению к корректному использованию фармакопейных СО.

В мире по отношению аттестации и использованию СО имеются два различных подхода.

1. Подход Международной организации по стандартизации (ISO) отражен в документе ISO 34 «Требования к компетентности производителя стандартных образцов». Основные его положения можно изложить следующим образом. Пользователю СО сообщается вся информация (детали аттестации СО), необходимая для того, чтобы сам пользователь мог принять решение о корректности использования данного СО для данного аналитического применения (т. е. для данной методики и объекта анализа). Пользователю предоставляется сертификат анализа, в котором указываются результаты аттестации, неопределенность аттестованного значения (для СО, предназначенных для количественных определений) и срок годности. Это позволяет реализовать принцип прослеживаемости, что означает: результаты анализа, полученные в разных местах в разное время и различными методами (при условии их объективности), должны давать одно и то же заключение о качестве.

2. Ведущие фармакопеи в свое время отстояли «исключительность» фармакопейных СО, что отражено во вводной части ISO 34. Пользователю **не сообщаются неопределенность и детали аттестации**, поскольку фармакопейные СО (ФСО) **пригодны для применения в соответствии с монографией фармакопеи**. Также не предоставляется сертификат анализа и не сообщается срок годности ФСО (он годен до тех пор, пока данная серия указывается в каталоге ФСО на сайте фармакопеи).

Необходимо отметить, что отсутствие сертификата на СО существенно затрудняет его пересылку за границу. Это связано с тем, что для таможни пока такого понятия, как СО, не существует. Имеются правила, как работать в части реактивов или фармацевтических субстанций. Однако эти категории веществ должны иметь сертификат анализа. Нет сертификата – не понятно, как СО может пересечь границу.

Итак, такой подход был удобен для фармакопей, но создавал проблемы для пользователя:

1. Действительно, неопределенность аттестованного значения является метрологической характеристикой качества СО, и без ее оценки невозможно обеспечить качество результата анализа. Не «определиться» с «неопределенностью» СО (не сообщать ее поль-

зователю) означает создать проблемы для пользователя СО.

2. Далее, фармакопея (в обобщенном смысле ФАРМАКОПЕЯ, поскольку это общий подход для всех фармакопей) разрешает использование других методик **вместо** фармакопейных при условии их валидации. При использовании измененной методики не понятно, корректно ли в таких методиках применять ФСО. А если в результате замены методики «исчезает» официальный СО, то как же использовать эту методику?! То есть фармакопея «одной рукой» разрешает другую методику, а «второй» не дает возможности ее использовать.

В связи с этим Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) решительно ввела концепцию неопределенности и перешла на формат документации в соответствии с ISO. (Концепция неопределенности отражена в первую очередь в общих статьях ГФУ [1] и [2].) Пользователю предоставляется сертификат, в котором сообщаются детали аттестации, **максимально допустимое** значение неопределенности (а не фактическая оценка) и способ ее оценки, критерии корректного использования ФСО ГФУ (максимально узкие допуски содержания лекарственного средства, для анализа которого предполагается использование ФСО) и срок годности. **Это позволило обеспечить государственный контроль лекарственных средств за официальными СО**, поскольку в этом случае лаборатории должны самостоятельно принимать решение о корректности использования ФСО в данном анализе.

Максимально допустимое значение неопределенности вместо конкретной оценки сообщается пользователю ФСО ГФУ по следующим причинам. Во-первых, неопределенность – это наша оценка «степени доверия» к результату анализа, и, в отличие от ошибки, мы никогда не знаем точного значения неопределенности. Поэтому, если повторить оценку неопределенности (например, при аттестации новой серии ФСО), то будет получено несколько иное значение. Это ставит перед пользователем вопрос: а пригодна ли новая серия ФСО (с другой фактической оценкой неопределенности) для задач пользователя? То есть

**оценка неопределенности имеет смысл** в конечном итоге **только совместно с критерием** ее максимальной допустимости.

Во-вторых, при аттестации ФСО ГФУ проводится так называемый «материальный баланс»: найденное значение содержания, полученное путем вычитания примесей из 100 %, подтверждается результатами прямого метода (титрования). В таком случае не понятно, какую же неопределенность приписывать ФСО, исходя из оценки неопределенности какого подхода. Использование предельных значений снимает эти вопросы. Итак, **ФСО ГФУ предназначены для любого использования (не только в соответствии с фармакопейной методикой), и условия их использования оговорены в предоставленном вместе с ФСО сертификате ГФУ.**

Фармакопея США (USP) в настоящее время также уделяет большое значение вопросам метрологического обеспечения качества результатов анализа. В связи с этим планируется в ближайшем будущем для всех USP СО предоставлять сертификаты анализа в формате ISO, при этом в сертификате указывается фактическое значение неопределенности. Однако как использовать данные USP СО (в случае, если их применение выходит за рамки методик из монографий USP), должен решать сам пользователь. **Это значит, что пользователь должен самостоятельно разработать критерии приемлемости использования USP СО не в соответствии с монографиями USP.**

Европейская фармакопея (PhEur) решительно отказалась сообщать пользователю неопределенность аттестованного значения ФСО, аргументируя это тем, что пользователь будет неправильно использовать предоставленную информацию, что приведет к путанице. При этом было заявлено, что критерии для максимально допустимой неопределенности установлены, оценка неопределенности сообщается экспертам на сессии Европейской фармакопеи при утверждении соответствующих ФСО. Однако данная информация является закрытой. Формально это означает, что **использовать EP CRS можно только в соответствии с методикой монографии PhEur, но не для**

**любой другой модифицированной методики и не для анализа готовых лекарственных средств.**

Необходимо отметить, что в странах, где действуют правила Надлежащей производственной практики (GMP), действует двухуровневая система фармацевтических СО. Рабочие стандартные образцы предприятия (PCO) могут использовать **вместо любого ФСО для рутинных анализов при условии**, что PCO был **откалиброван** по соответствующему ФСО. Последние используются для арбитражных анализов и в случае возникновения проблем в рутинном анализе. Совершенно очевидна цель данной системы – снизить расходы на ФСО для фармацевтического предприятия при рутинном анализе продукции. Для многих препаратов производство на предприятии порядка 30 серий в месяц является нормой, что приводит к неоправданно большим затратам на ФСО для выполнения рутинных анализов. Однако при такой системе возникает следующая метрологическая проблема. Использование PCO вносит дополнительную неопределенность в результат анализа, поскольку аттестованное значение PCO установлено с некоторой дополнительной погрешностью.

Позиция Фармакопеи США: **пользователю** необходимо контролировать данную дополнительную неопределенность. Но при этом Фармакопея США не приводит рекомендаций, как это делать. Таким образом, вся ответственность ложится на пользователя ФСО. Понятно, что для небольших фармацевтических предприятий, с ограниченным научным потенциалом в данном вопросе, самостоятельно принять научно обоснованное решение при отсутствии каких-то научных рекомендаций практически невозможно. То есть **не понятно, как же использовать USP СО для аттестации PCO предприятия.**

Европейская фармакопея высказала официальное мнение, что поскольку пользователю ФСО не сообщается неопределенность аттестованного значения, то **EP CRS не могут использоваться для аттестации PCO, предназначенных для количественного определения.**

Подход ГФУ основан на использовании принципа незначимости [1]. Для принятого в аналитической хи-

**Литература:**

1. 2.2.N.2. Валидация аналитических методик и испытаний. ГФУ, Дополнение 2, с. 85–100; Дополнение 4, с. 27.
2. 5.3.N. Статистический анализ результатов химического эксперимента. ГФУ, Дополнение 1, с. 187–214.

мии уровня доверительной вероятности 95 % неопределенность аттестованного значения – хоть ФСО ( $\Delta_{\text{FCO}}$ ), хоть равным образом РСО ( $\Delta_{\text{PCO}}$ ) – не вносит значимого вклада в максимально допустимую неопределенность результата анализа ( $\Delta_{\text{AS}}$ ), при выполнении следующего соотношения:

$$\Delta_{\text{FCO}} \leq 0,32 \times \Delta_{\text{AS}};$$

$$\text{или } \Delta_{\text{PCO}} \leq 0,32 \times \Delta_{\text{AS}}.$$

Действительно, если посчитать увеличение суммарной неопределенности  $\Delta_{\text{AS}}$  за счет вклада  $\Delta_{\text{FCO}}$  или  $\Delta_{\text{PCO}}$ , то оно составит 5 %. Это означает, что для выбранного уровня надежности  $P = 5 \%$  мы «не видим» вклада от неопределенности СО. Данную неопределенность нет необходимости учитывать при оценке суммарной  $\Delta_{\text{AS}}$ . Отметим, что требования к  $\Delta_{\text{AS}}$  (т. е. **критерии**) указаны в ГФУ для всех основных фармацевтических испытаний и тестов:

- количественное определение – субстанции и готовые лекарственные средства, с учетом ширины допусков содержания;
- определение родственных примесей и остаточных органических растворителей;
- тесты «Однородность содержания для дозированных лекарственных

форм» и «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Поскольку есть критерии, то пользователю понятно, как действовать при аттестации и использовании СО – как для фармакопейных СО, так и для аттестации РСО предприятия.

Необходимо подчеркнуть, что метрологические принципы, которые использует ГФУ:

- апробированы на достаточно большом объеме материала;
- опубликованы в научных изданиях (журнал «Фармаком» – официальное издание ГФУ);
- введены в ГФУ.

В настоящее время USP публикует в журнале своего фармакопейного органа (USP Pharmacopeial Forum, доступен online) так называемые Stimuli Article – научные статьи, которые **должны вызвать дискуссию** общественности и привести к выработке решения по данным вопросам.

Таким образом, сегодня уровень стандартизации в части метрологических вопросов обеспечения качества лекарственных средств в Государственной Фармакопее Украины гораздо выше уровня других ведущих фармакопей.

Как видно, вопросы метрологического использования СО имеют огромное практическое значение. Разработанные метрологические подходы позволили создать в Украине взаимосогласованную метрологическую систему, которая получила широкое применение при аттестации фармацевтических СО:

- ФСО ГФУ (номенклатура в настоящий момент более 500 наименований);
- система РСО фармацевтических предприятий (внедрена более чем на 10 ведущих фармацевтических предприятиях Украины);
- система аттестации тестовых образцов для проведения Программ профессионального тестирования лабораторий (используются те же принципы). ■



Сертификаты на СО Фармакопеи США (USP), Европейской фармакопеи (PhEur) и Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ)