

5.12. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

1. ВВЕДЕНИЕ

Данная общая фармакопейная статья распространяется на стандартные образцы, используемые при разработке и последующем контроле качества лекарственных средств.

Стандартные образцы утверждаются в установленном порядке, а их пригодность для последующего применения проверяется согласно предписанной программе. Необходимость использования стандартного образца указывается в общих и частных фармакопейных статьях или нормативных документах по качеству.

Если в фармакопейной статье предписано использование стандартного образца Фармакопеи Союза, то в спорных случаях только он принимается за арбитражный стандартный образец.

2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Биологический стандартный образец — вещество (или смесь веществ), как правило, биологического происхождения, предназначенное для использования в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству.

Биологический стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза (СОБ ФEAЭС) — стандартный образец Фармакопеи Союза, как правило, представляющий собой вещество, смесь веществ биологического происхождения или лекарственное средство биологического происхождения. Биологические стандартные образцы Фармакопеи Союза являются вторичными стандартными образцами, сертифицированными (аттестованными) в Международных единицах, или первичными стандартными образцами, которые могут использоваться для установления иных единиц, например, титра вируса или количества бактерий.

Вторичный стандартный образец — стандартный образец со значением свойства, установленным путем сравнения с первичным стандартным образцом.

Первичный стандартный образец — стандартный образец, обладающий необходимыми свойствами для предполагаемого использования, установленными без сравнения с существующими стандартными образцами. Данное определение не относится к международным стандартным образцам.

Растительный стандартный образец — препарат на основе лекарственного растительного сырья (обычно экстракт), предназначенный для использования в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству.

Растительный стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза (СОР ФEAЭС) — стандартный образец Фармакопеи Союза, как правило, представляющий собой вещество или смесь веществ растительного происхождения. При отсутствии других указаний растительный стандартный образец Фармакопеи Союза является первичным стандартным образцом для предполагаемого использования.

Стандартный ИК-спектр Фармакопеи Союза (ИК ФEAЭС) — графическое отображение зависимости пропускания ИК-излучения (%) от волнового числа (см^{-1}), записанное с использованием стандартного образца субстанции в условиях указанных в частной фармакопейной статье.

Стандартный образец — материал, достаточно однородный и стабильный в отношении определенных свойств для использования его при количественной или качественной оценке свойств в соответствии с предполагаемым назначением.

Стандартный образец предприятия — стандартный образец, утвержденный или допущенный руководителем предприятия к применению по назначению на данном предприятии в соответствии с требованиями нормативных документов по качеству или других документов.

Стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза (СО ФЕАЭС) — стандартный образец, предназначенный для использования в соответствии с указаниями фармакопейных статей Фармакопеи Союза. В качестве стандартных образцов Фармакопеи Союза принимаются стандартные образцы фармакопей государств-членов Союза и основных фармакопей, с которыми гармонизирована Фармакопея Союза.

Химический стандартный образец — как правило, химическое вещество (или смесь химических веществ), предназначенное для использования в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству.

Химический стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза (СОХ ФЕАЭС) — стандартный образец Фармакопеи Союза, как правило, представляющий собой вещество или смесь веществ химического происхождения. Химические стандартные образцы Фармакопеи Союза, как правило, являются первичными стандартными образцами, за исключением стандартных образцов (преимущественно антибиотиков) с установленным значением, выраженным в Международных единицах, которые являются вторичными стандартными образцами, прослеживаемыми по отношению к международным стандартным образцам.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартные образцы могут быть классифицированы на основании ряда признаков (таблица 5.12.-1).

Таблица 5.12.-1. – Классификация стандартных образцов

№ п/п	Признак классификации	Вид стандартного образца
1	Программа установления значения	Первичный Вторичный
2	Природа вещества	Химический Биологический Растительный
3	Предназначение	Идентификация Чистота Количественное определение Квалификация оборудования
4	Уровень признания	Международный Межгосударственный Государственный Фармакопейный

	Стандартный образец предприятия
--	---------------------------------

Вещества, используемые для создания стандартного образца могут представлять собой субстанцию для фармацевтического применения, вещества, являющиеся примесями к субстанции, смесь субстанции и примеси(ей). Кроме того, для целей фармакопейного анализа к стандартным образцам приравниваются стандартные ИК-спектры Фармакопеи Союза.

4. ПРОИЗВОДСТВО СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Производство стандартных образцов обуславливается их природой.

Все производственные операции осуществляют согласно требованиям соответствующих межгосударственных стандартов с целью обеспечения однородности, прослеживаемости и сохранности стандартного образца. Производственная документация должна содержать полную информацию относительно упаковки, маркировки и хранения.

5. УСТАНОВЛЕНИЕ СВОЙСТВ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

В данном разделе приводится информация, разъясняющая лишь некоторые особенности процедуры установления свойств стандартного образца.

5.1. ПЕРВИЧНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для установления свойств веществ или материалов при создании первичных стандартных образцов, их характеризуют с применением различных аналитических методик.

К стандартному образцу, используемому для контроля лекарственных средств, обычно применяют подходящие части программы испытаний, описанной ниже.

– Описание вещества (подтверждение структуры) путем определения соответствующих химических свойств, таких как структурная формула, молекулярная формула, относительная молекулярная масса или состав. При этом могут быть использованы различные методы, включая:

- спектрометрию ядерного магнитного резонанса;
 - масс-спектрометрию;
 - спектрофотометрию в инфракрасной области;
 - элементный анализ.
- Определение чистоты:
- определение содержания родственных примесей подходящими методами разделения и детектирования, если применимо;
 - определение содержания воды;
 - определение содержания остаточных органических растворителей;
 - определение потери в массе при высушивании, которое может в некоторых случаях заменить определение содержания воды и остаточных количеств органических растворителей;
 - определение неорганических примесей (например, сульфатная зола, атомно-абсорбционная спектрометрия, спектрометрия индуктивно связанной плазмы, спектрометрия рентгеновской флуоресценции); полученные результаты определения обычно не используют при установлении значения свойства, за исключением значительного влияния на это значение;
 - определение чистоты абсолютным методом (например, спектрометрия ядерного магнитного резонанса (количественный

анализ), дифференциальная сканирующая калориметрия или титрование; результаты этих определений используют для подтверждения результатов, полученных с использованием методов разделения; полученные результаты не используют при установлении значения свойства.

При установлении свойств первичных биологических стандартных образцов используют общепринятые методы определения их подлинности и специфической активности. При этом подходящие серии биологического лекарственного препарата, предпочтительно из клинически оцененных, должны быть полностью охарактеризованы на предмет химического состава, чистоты, активности и биологической активности, где это возможно, с полным определением последовательности аминокислот, и утверждены для использования как биологические стандартные образцы.

5.2. ВТОРИЧНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Вторичный стандартный образец должен обладать теми же значимыми для испытания свойствами, что и первичный стандартный образец, до которого он должен быть прослеживаем.

5.3. ХИМИЧЕСКИЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для установления свойств химического стандартного образца объем испытаний, подтверждающих его пригодность для использования по назначению, зависит от предполагаемого применения данного стандартного образца.

5.3.1. Химические стандартные образцы для идентификации. Как правило, выбранная для создания стандартного образца серия субстанции для фармацевтического применения должна выдерживать соответствующие требования частной фармакопейной статьи или спецификации производителя. Допускается проводить полное структурное описание только для первой серии первичного стандартного образца.

5.3.2. Химические стандартные образцы для испытания на родственные примеси. Стандартный образец соответствующей примеси, характеризуют по показателям подлинности и чистоты. В случае использования стандартного образца для определения содержания конкретной примеси, предпочтительно, чтобы содержание этой примеси в стандартном образце составляло не менее 95,0 %; если это условие выполняется, то значение не указывают и принимают равным 100,0 %; такое приближенное значение допустимо, так как оно не будет оказывать существенного влияния на определение примесей. Если указанное минимальное содержание не может быть достигнуто, то указывают установленное значение для стандартного образца.

Обычно используют стандартный образец в той же кислотной, основной или солевой форме, что и субстанция для фармацевтического применения, для контроля качества которой он используется. В противном случае, если нет других указаний в частной фармакопейной статье и нормативном документе по качеству, используют соответствующий стехиометрический коэффициент пересчета.

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

- приготовление стандартного образца, который содержит смесь основного(ых) компонента(ов) и примеси(ей);
- приготовление стандартного образца, содержащего смесь специфицированных примесей.

В случае если такая смесь используется и для определения содержания конкретной примеси, количественное содержание примеси в стандартном образце

устанавливают при помощи стандартных методов разделения, а полученное значение является установленным значением стандартного образца.

5.3.3. Химические стандартные образцы для количественного определения

5.3.3.1. *Химические, физико-химические и физические методы количественного определения.* Объем испытаний стандартного образца для количественного определения шире, чем в случае другого предназначения.

Установленное значение, как правило, рассчитывают исходя из результатов, полученных при определении примесей (родственных примесей, неорганических примесей, воды и остаточных органических растворителей), используя принцип баланса масс. Также могут быть использованы и другие подходящие методы. По возможности, установленное значение подтверждают путем сравнения с результатами, полученными при использовании абсолютного метода.

При отсутствии других указаний установленное значение стандартного образца, поставляемого в упаковке, принимается без дополнительных пересчетов «как есть», и содержимое упаковки не требует высушивания перед использованием. Для стандартных образцов, используемых при количественном определении и полученных путем лиофилизации, указывают содержание чистого вещества в миллиграммах или в Международных единицах на упаковку.

5.3.3.2. *Микробиологические методы количественного определения.* Активность выражают в Международных единицах или в Фармакопейных единицах действия (в случае отсутствия международного стандартного образца). Заявленную активность и доверительные интервалы результатов межлабораторного испытания рассчитывают согласно общепринятым статистическим методикам.

5.3.3.3. *Количественное определение компонентов в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе.*

Компоненты с известной терапевтической активностью или маркеры, используемые в качестве стандартных образцов, оценивают по показателям подлинности и чистоты; установленное значение указывают независимо от степени чистоты.

5.4. РАСТИТЕЛЬНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для установления свойств растительного стандартного образца объем испытаний, подтверждающих его пригодность для использования по назначению, зависит от предполагаемого применения данного стандартного образца.

Как правило их характеризуют с применением различных методов и применяют подходящие части программы испытаний, описанной ниже.

Программа испытаний:

- описание (внешние признаки и методы микроскопических исследований).
- тонкослойная хроматография;
- газовая хроматография;
- жидкостная хроматография;
- количественное определение содержания воды;
- содержание остаточных органических растворителей;
- потеря в массе при высушивании;
- примеси;
- количественное определение компонентов (например, компонентов с известной терапевтической активностью, активных маркеров, аналитических маркеров).

Расчет проводят относительно подходящего образца чистого компонента или компонентов, имеющего установленное значение.

5.5. БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Биологический и химический стандартный образец, предназначенный для контроля качества биологических лекарственных средств, как правило, представляет собой вторичный стандартный образец, калиброванный по соответствующему международному стандартному образцу Всемирной организации здравоохранения, а в случае отсутствия международного стандартного образца, представляет собой первичный стандартный образец с установленным значением, выраженным в Фармакопейных единицах действия или в других подходящих единицах.

6. МАРКИРОВКА СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

На этикетке первичной упаковки (флакона) со стандартным образцом как минимум указывают наименование и адрес производителя, наименование стандартного образца с описанием типа стандартного образца с детальными подробностями для возможности отличия его от других подобных стандартных образцов, индекс, присвоенный производителем, номер серии (партии), количество стандартного образца в упаковке (по возможности), необходимую предупреждающую информацию о вреде для здоровья или о безопасности. Также предоставляется сопроводительная документация (вкладыш) стандартного образца, который рассматривается как часть маркировки. В сопроводительной документации (вкладыше) дополнительно указывают общее описание образца, назначение, указания по правильному использованию и соответствующим условиям хранения, установленное значение свойств с указанием неопределенности, срок годности.

7. ХРАНЕНИЕ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартный образец должен храниться и транспортироваться в предписанных производителем условиях, гарантирующих его стабильность.

Используют подходящую транспортную тару (упаковку) для минимизации риска повреждения при транспортировке, а также для хранения стандартного образца при определенной температуре и соответствия действующим руководствам по транспортировке.

8. ПРИМЕНЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартный образец должен быть признан пользователем пригодным для использования по назначению. Стандартный образец Фармакопеи Союза должен использоваться в целях, описанных в соответствующих фармакопейных статьях, если иное не разрешено уполномоченным органом.

Если стандартный образец предполагается использовать для целей, отличных от тех, для которых его значение свойства было установлено, его пригодность в этом случае должна быть доказана и полностью описана в регистрационном досье.

Как правило, стандартный образец фасуется в количестве, необходимом для немедленного использования после вскрытия упаковки. За использование

стандартного образца в других условиях ответственность несет пользователь. Стандартный образец в невскрытой заводской упаковке пригоден для использования на протяжении срока, установленного производителем данного стандартного образца.

Вторичные стандартные образцы. Вторичный стандартный образец может быть использован только в тех же целях, что и первичный стандартный образец, по которому проводилось установление его свойств.

Стандартные ИК-спектры Фармакопеи Союза могут быть использованы для установления подлинности субстанций для фармацевтического применения в соответствии с указаниями частных фармакопейных статей.

9. ПРОГРАММА ПОВТОРНОГО КОНТРОЛЯ

Для подтверждения пригодности стандартных образцов для использования разрабатывают и применяют программу повторного контроля стандартных образцов с учетом известных физико-химических свойств и данных по стабильности. Программа мониторинга призвана обнаруживать на ранней стадии любые признаки изменения показателей качества, влияющих на применение стандартных образцов с использованием соответствующих аналитических методик. Обычно выбирают методики из использованных в процессе создания стандартных образцов.

Период повторного контроля может быть увеличен при наличии достаточного количества экспериментальных данных, обосновывающих эту возможность. Допустимые критерии отклонений должны быть заранее определены. В случае их превышения, необходимо повторно установить свойства серии стандартного образца или произвести замену серии.