

Стандартные образцы и их роль в системе стандартизации и контроле качества лекарственных средств на предприятиях отечественной фармацевтической отрасли

Саканян Карен Маисович

01.07.2022



Государственный институт
лекарственных средств
и надлежащих практик



МИНПРОМТОРГ
РОССИИ

Стандартизация – деятельность по разработке (ведению), утверждению, изменению (актуализации), отмене, опубликованию и применению документов по стандартизации и иная деятельность, направленная на достижение упорядоченности в отношении объектов стандартизации.



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН № 61-ФЗ (Государственная Фармакопея РФ, ОФС.1.1.0007.18)

Стандартные образцы - вещества, посредством сравнения с которыми осуществляется контроль качества исследуемых лекарственных средств с помощью физико-химических и биологических методов в целях подтверждения соответствия лекарственных средств требованиям нормативной документации, установленным при осуществлении государственной регистрации, и которые применяются для калибровки стандартных образцов производителя лекарственных средств, используемых для контроля качества и иных целей при обращении лекарственных средств

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН №102-ФЗ

Стандартный образец – образец вещества (материала) с установленными по результатам испытаний значениями одной и более величин, характеризующих состав или свойство вещества (материала)

ГОСТ ISO Guide 30-2019

Стандартный образец (*reference material*) – материал достаточно однородный и стабильный по отношению к одному или нескольким определенным свойствам, которые были установлены для того, чтобы использовать его по назначению в измерительном процессе

Сертифицированный стандартный образец (*certified reference material*) – материал достаточно однородный и стабильный по отношению к одному или нескольким определенным свойствам, которые были установлены метрологически обоснованной процедурой, сопровождаемый сертификатом, в котором приведено значение этого свойства, связанная с ним определенность, и утверждение о метрологической прослеживаемости

Вещество сравнения (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.

Сертифицированное вещество сравнения (эталонное вещество) (certified reference material, CRM)

Сопровождаемый сертификатом Вещество сравнения или 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.



В сфере государственного регулирования закона об обеспечении единства измерений

МСО - стандартные образцы, признанные Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации

СО КОOMET - стандартные образцы, признанные Комитетом Евро-Азиатского сотрудничества государственных метрологических учреждений (КОOMET)

ГСО - стандартные образцы типа, утверждаемые Росстандартом

ОСО – отраслевые стандартные образцы, утверждаемые отраслевыми уполномоченными организациями

СОП – стандартные образцы, утверждаемые руководителем предприятия

В сфере государственного регулирования обращения лекарственных средств

МСО – международные стандартные образцы, активность которых выражена в МЕ, эквивалентность МЕ международных образцов утверждает ВОЗ

МСО – межгосударственные стандартные образцы, признаны в рамках ЕС или ЕЭС и применяются в государствах, присоединившихся к его признанию

ФСО – стандартные образцы, произведенные в соответствии с фармакопейными статьями

СО – вещества, посредством сравнения с которыми осуществляется контроль качества исследуемых лекарственных средств

СОП – стандартные образцы, утверждаемые и применяемые в соответствии с нормативными документами предприятия



ОБОЗНАЧЕНИЯ СО В МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРАКТИКЕ

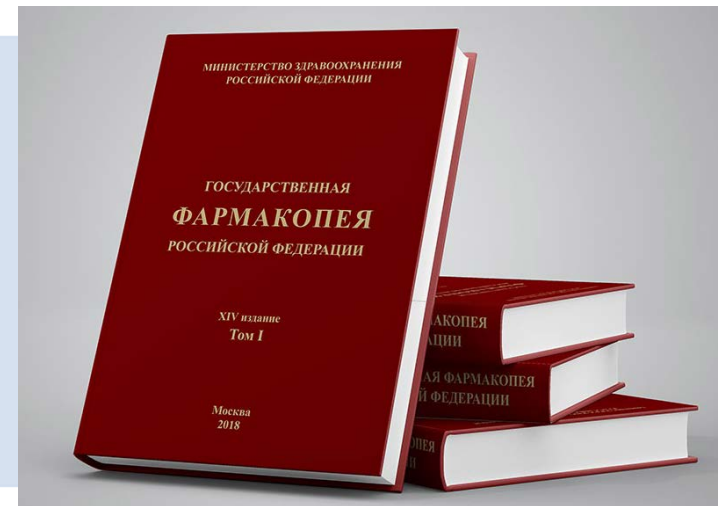
- Государственный стандартный образец (ГФ 11, ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, ВОЗ, EDQM, ISO)
- Стандартный образец (ГФ 10-11, БФ, ФКНР, ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, ГФ РК, EDQM, ISO, ОСТ)
- Международная эталонная химическая субстанция (ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, ВОЗ)
- Стандартный образец соответствующей фармакопеи (ЯФ, ИФ, ЕФ, ГФУ, ГФ РБ)
- Химический стандартный образец (USP, ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, ГФ РК, EDQM, ВОЗ)
- Стандартный образец для статей USP или NF (USP)
- Стандартный образец примесей (USP)
- Первичный стандартный образец (ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, EDQM, ВОЗ)
- Вторичный стандартный образец (ИФ, ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, EDQM, ВОЗ)
- Стандартный материал (ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, EDQM)
- Сертифицированный стандартный материал (USP, ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, EDQM)
- Стандарты для проверки рабочих характеристик (USP)
- Международный биологический стандарт (МФ, БФ)
- Стандартный образец на биологические препараты (USP, БФ, ЯФ, ИФ, ЕФ, ГФУ, ГФ РБ, ГФ РК, EDQM)
- Радиофармацевтический стандартный образец (МФ)
- Стандартные спектры (МФ, БФ, ИФ, ГФУ, ГФ РК)
- Аутентичный визуальный стандарт (USP)



**ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАКОПЕЯ XIV изд.
- ОФС 1.1.0007.18
«Стандартные
образцы»**

• *Раздел: Применение стандартных образцов*

- «В зависимости от поставленных задач могут быть использованы СО различных категорий: первичные СО (международные СО, СО отечественной и зарубежных фармакопей (ФСО), государственные СО), вторичные СО, требуемой степени чистоты (для определения примесей – посторонних примесей, органических растворителей, оценки пригодности хроматографической системы и др.)»



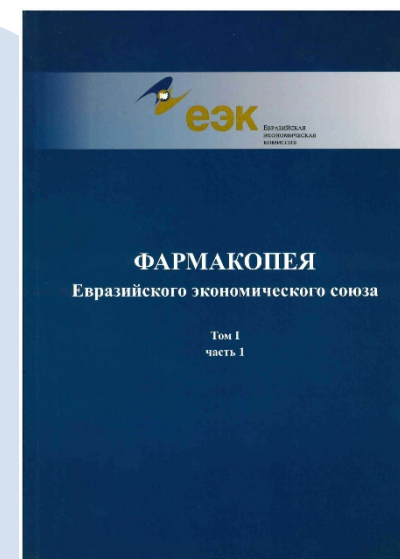
**ФАРМАКОПЕЯ ЕАЭС-
ФАРМАКОПЕЙНАЯ
СТАТЬЯ С 5.12.
«Стандартные
образцы»**

• *Раздел: Классификация стандартных образцов*

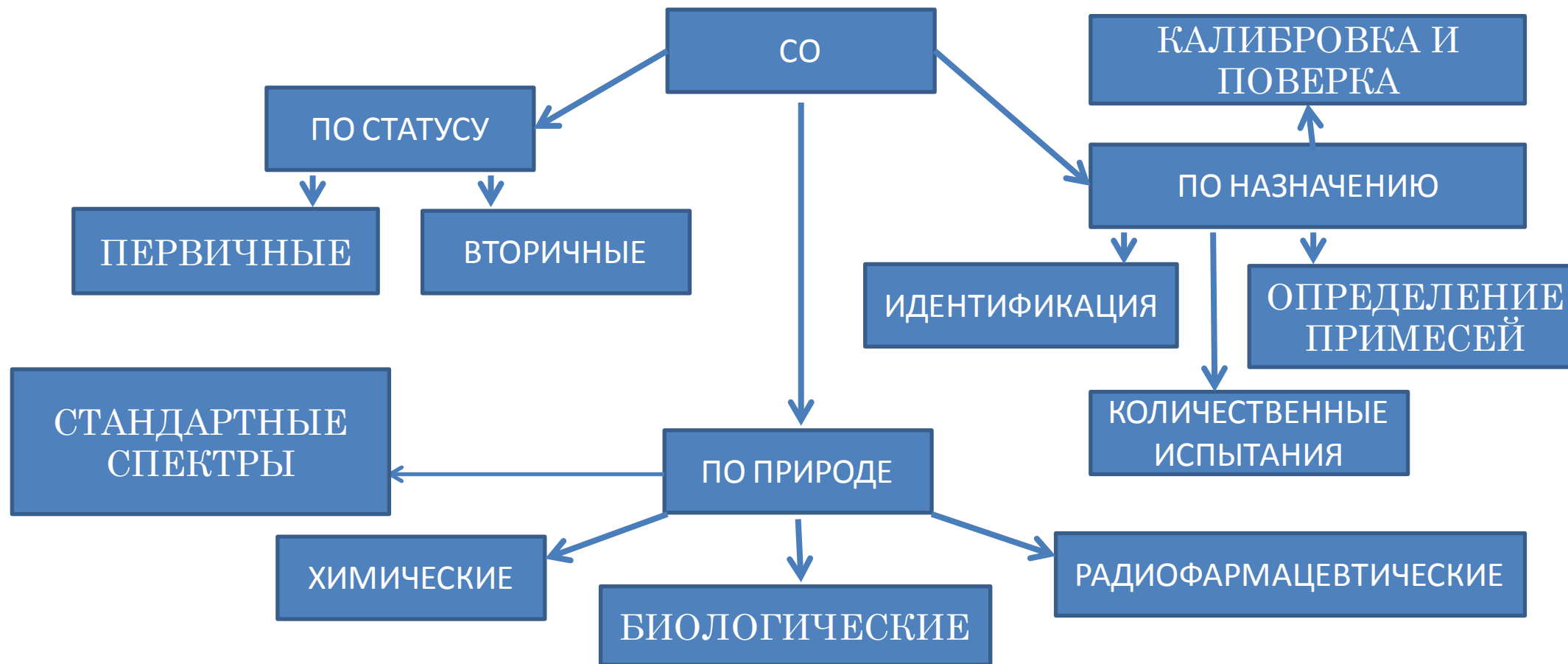
- Уровень признания – Межгосударственные (Таблица 5.12.-1. – Классификация стандартных образцов)

• *Раздел: Производство стандартных образцов*

- «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.»



Классификация СО





Классификация СО

Общая классификация

Первичный стандартный образец. Стандартный образец, обладающий необходимыми свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующими стандартными образцами

Вторичный стандартный образец. Стандартный образец, аттестованный путем сравнения с первичным стандартным образцом.

Международный стандартный образец. Первичный стандартный образец, активность которого выражена в Международных Единицах. Эквивалентность международных Единиц (МЕ) международного стандартного образца утверждается Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ).

Стандартный образец может характеризовать как действующее вещество, так и примеси и подразделяться на :

- Первичный СО действующего вещества
- Вторичный СО действующего вещества
- СО примеси

Классификация СО

По происхождению

Химический стандартный образец - является первичным или вторичным стандартным образцом, получаемый из химической субстанции.

Биологический стандартный образец - это первичный или вторичный стандартный образец биологического происхождения. В случае аттестации биологического стандартного образца по Международному стандартному образцу (МСО) он калибруется в МЕ и является вторичным.



Применение стандартных образцов

- ❑ Первичный СО применяют для анализа субстанции для фармацевтического применения и препаратов на **подлинность (идентификацию), испытания на чистоту и количественное содержание.**
- ❑ Вторичный стандартный образец используется только для тех же целей, что и первичный СО с применением которого он был аттестован
- ❑ Первичный СО может быть использован для аттестации рабочего стандартного образца(РСО).
- ❑ РСО является вторичным стандартным образцом, предназначенным для текущих анализов на предприятиях, удовлетворяющий требованиям нормативной документации.
- ❑ Каждый СО имеет определенную область применения и не может быть использован в других целях.
- ❑ Требования к чистоте стандартного образца зависят от его предполагаемого использования.



Применение химических СО

- ❑ ИК-спектрометрия;
- ❑ УФ-абсорбционная спектрофотометрия;
- ❑ определение цветности и измерение ее интенсивности (органолептически или инструментально);
- ❑ Хроматографическое разделение веществ;
- ❑ прочие способы разделения, зависящие от распределения исследуемой субстанции между фазами растворителя;
- ❑ количественные методы, чаще титриметрические, но иногда и гравиметрические, которые основаны на стехиометрических соотношениях;
- ❑ методы исследования, основанные на измерении величины оптического вращения веществ.

- ❑ *верификация рабочих характеристик приборов (градуировка или калибровка).*



Применение Биологических СО

Разработка, оценка, стандартизация и контроль качества биологических препаратов в промышленности, при биологических исследованиях в научно-образовательных и научно-исследовательских организациях, а так же для «проведения испытаний и калибровки, валидации или верификации рабочих образцов или оборудования, приборов, или других устройств»

РАЗРАБОТКА И АТТЕСТАЦИЯ СО

•СОБЛЮДЕНИЕ
МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ НОРМ И
ПРАВИЛ РАЗРАБОТКИ И
ПРОИЗВОДСТВА СО

•ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ КАНДИДАТА
СО РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ

•ОПРЕДЕЛЕНИЕ
МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК СО

•ОЦЕНКА ОДНОРОДНОСТИ
(ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ) ОБРАЗЦОВ
В ОДНОЙ ПАРТИИ (СЕРИИ)

•ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК
ИЗМЕРЕНИЙ

•РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ
АТТЕСТАЦИИ СО

•УСТАНОВЛЕНИЕ
ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ
АТТЕСТОВАННОГО ЗНАЧЕНИЯ

•РАСЧЕТ ПОГРЕШНОСТИ
(НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ)
АТТЕСТОВАННОГО ЗНАЧЕНИЯ

•ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СО,
УСТАНОВЛЕНИЕ УСЛОВИЙ
ХРАНЕНИЯ И
ТРАНСПОРТИРОВКИ,
РАЗРАБОТКА ИНСТРУКЦИИ ПО
БЕЗОПАСНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Аттестация СО

Метрологическая аттестация СО - исследование СО, имеющее целью определение значений метрологических характеристик стандартного образца в соответствии с программой и (или) методикой аттестации с последующим включением полученных результатов в нормативную документацию на СО.

Аттестованный стандартный образец – это стандартный образец, к которому прилагается документация, выданная официальным уполномоченным органом, в котором представлены одно или несколько значений специфических свойств, с указанием соответствующей неопределенности и прослеживаемости, полученных валидированными (аттестованными) методами.

Прослеживаемость СО

- ❑ **Прослеживаемость** – свойство результата измерения или значения, которое заключается в возможности его соотнесения с принятыми реперными точками (обычно национальными или международными эталонами) посредством неразрывной цепи (сравнений) сличений с установленными неопределенностями
- ❑ В тех случаях, когда такая прослеживаемость неосуществима, результаты измерений должны быть прослеживаемы к другим реперным точкам сравнения, согласованным на международном уровне



Аттестация СО

СО, предназначенные для испытания на чистоту

- ❑ Оценка качества **СО примесей**, которые предполагаются использовать для определения чистоты, должна проводиться по показателям подлинность и количественное определение. При количественном содержании основного вещества (смеси веществ) примеси от 95 % и выше оно принимается за 100 %. При содержании основного вещества (смеси веществ) примеси менее 95 % в расчетах необходимо учитывать значение фактического содержания.
- ❑ Оценка качества **СО действующих веществ**, который предполагается использовать для определения чистоты, должна проводиться по показателям аттестации для первичного СО.



Аттестация вторичного СО

Вторичный стандартный образец должен проявлять те же значимые для испытания (испытаний) свойства, что и первичный стандартный образец. Объем испытаний вторичного стандартного образца не такой большой, как требуется при создании первичного стандартного образца. Вторичный стандартный образец утверждается путем сравнения с первичным стандартным образцом и используется в повседневном контроле на предприятиях фармацевтической отрасли.



Государственная служба стандартных образцов

«Государственная служба стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов осуществляет деятельность по разработке, испытанию и внедрению стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов в целях обеспечения единства измерений на основе применения указанных стандартных образцов, а также по ведению соответствующих разделов Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений» Статья 21, п. 9 Федерального закона от 26 июня 2008 г. № 102 «Об обеспечении единства измерений»



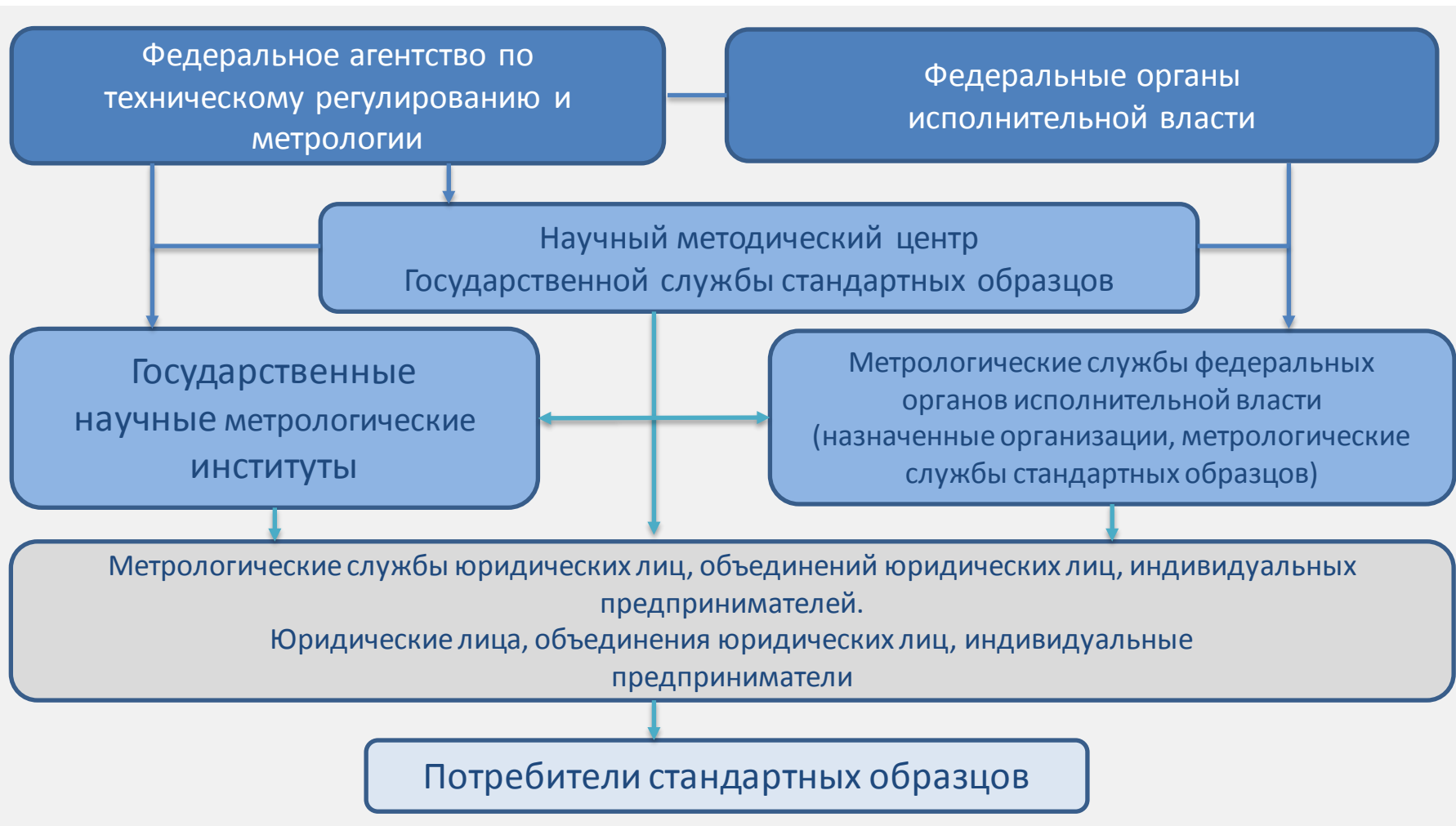
Государственная служба стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов (ГССО)

*руководство,
обеспечение работ
ГССО*

*научно-методическая
деятельность,
планирование,
обеспечение
прослеживаемости*

*разработка, испытание,
производство, внедрение
СО*

*применение
СО*





Национальный центр стандартных образцов

- 28 февраля 2020 г. учреждено Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр стандартных образцов» (ООО «НЦСО») - дочерняя структура Федерального бюджетного учреждения «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (ФБУ «ГИЛС и НП»).
- Основное направление деятельности: научно-исследовательские работы по разработке и аттестации стандартных образцов, применяемых в фармацевтической промышленности и смежных областях.
- **ООО «НЦСО» ведет работы по созданию и функционированию банка отечественных стандартных образцов активных фармацевтических субстанций, примесей, вспомогательных веществ и других соединений, необходимых на любом этапе жизненного цикла лекарственного препарата, на территории Российской Федерации и ближайшего зарубежья (В настоящее время разработан и аттестован 41 стандартный образец).**
- Вся продукция ООО «НЦСО» соответствует требованиям современной отечественной и зарубежной нормативной документации, а также требованиям ведущих фармакопей. Приказом Федерального Агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) от 18.11.2019 № 2732 «О внесении изменений в перечень участников Государственной службы стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов» ФБУ «ГИЛС и НП» стал полноправным участником Государственной службы ГССО.



Национальный центр стандартных образцов

Основные функции ООО «НЦСО» соответствуют основным функциям участников ГССО в соответствии с рекомендациями Росстандарта «Р 50.2.089-2013» Государственная система обеспечения единства измерений. Государственная служба стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов. Задачи, функции и взаимодействие участников».

В соответствии с пунктами 5.7 и 5.8. основными функциями юридических лиц, объединений юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, осуществляющих разработку, испытания стандартных образцов в целях утверждения типа, определение метрологических и технических характеристик, выпуск из производства стандартных образцов, ввоз на территорию Российской Федерации, поставку стандартных образцов в рамках деятельности Государственной службы стандартных образцов являются:

- разработка, выпуск из производства государственных стандартных образцов различных категорий с установленной прослеживаемостью для метрологического обеспечения измерений, осуществляемых в отраслях;
- участие в подготовке предложений при формировании программ создания стандартных образцов;
- участие в работах по сличению стандартных образцов;
- проведение работ по определению метрологических и технических характеристик стандартных образцов;
- организация поставки стандартных образцов потребителю, обеспечение условий сохранности стандартных образцов, безопасности при хранении и транспортировании стандартных образцов.



Москва, Лавров переулок, дом 6

Телефон: +7 (495) 676-43-60, Факс: +7 (495) 911-31-93

E-mail: info@gilsinp.ru

Телефон для консультаций по вопросам инспектирования
иностранных производителей лекарственных средств:

+7 (495) 911-39-64

+7 (495) 676-43-60 (доб. 120)

График работы: пн-пт с 9.00 до 18.00