

*В. А. Меркулов, Е. И. Саканян, В. И. Климов, Т. Б. Шемерянкина,  
В. А. Яшкир, А. В. Бармин*

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ**

ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Москва.

Стандартные образцы, в том числе фармакопейные стандартные образцы, широко используются в оценке качества фармацевтических субстанций. В ведущих фармакопеях мира содержатся монографии, регламентирующие требования, предъявляемые к классификации, аттестации и применению стандартных образцов. Система стандартизации лекарственных средств в Российской Федерации, к числу которых относятся и фармацевтические субстанции, нуждается в возобновлении работ по созданию и аттестации отечественных стандартных образцов, в том числе и фармакопейных.

**Ключевые слова:** стандартные образцы; фармакопейные стандартные образцы; фармацевтические субстанции; фармакопейная статья; нормативная документация.

Фармацевтической субстанцией (ФармС) является лекарственное средство, в состав которого входит одно или несколько фармакологически активных действующих веществ любого происхождения, предназначенное для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющее их эффективность [1].

В Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) включены лекарственные препараты на основе ФармС различного происхождения (минерального, синтетического, растительного и т.д.), однако преобладающими являются ФармС синтетического происхождения. В настоящее время их перечень в ГРЛС насчитывает более 400 наименований.

Некоторые из ФармС используются только в качестве действующих веществ, другие — в различных лекарственных средствах либо как действующие, либо как вспомогательные вещества (декстроза, натрия хлорид и др.). Законодательство РФ, также как и других стран мирового сообщества, предусматривает регулярный контроль качества зарегистрированных лекарственных средств. При этом под качеством лекарственного средства подразумевается его соответствие требованиям фармакопейной статьи или иной нормативной документации [2].

В действующих изданиях Государственной фармакопеи до настоящего времени фармакопейные статьи (ФС) на ФармС были представлены следующим образом: в ГФ X — 309 ФС, в ГФ XI — не представлены, в ГФ XII (часть 1) — 77 ФС [3], в планируемой к изданию ГФ XIII — 68 ФС.

Контроль качества ФармС согласно требованиям ФС или НД, как правило, предусматривает использование стандартных образцов (СО), в том числе фармакопейных стандартных образцов (ФСО).

В Федеральном законе № 61 от 2010 г. “Об обращении лекарственных средств” понятие “стандартный образец” не затрагивается, но в изменениях к нему (Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ “О вне-

сении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”) приведено следующее определение:

“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”;

“Фармакопейный стандартный образец — стандартный образец, произведённый в соответствии с фармакопейной статьёй”.

СО/ФСО не являются лекарственными средствами.

Классификация СО/ФСО, признанная ведущими фармакопеями мира, предусматривает следующие категории:

1. **По статусу** СО/ФСО могут быть первичными или вторичными; первичными являются СО, наличие у которых пригодных для предназначенного использования свойств было доказано без применения имеющихся СО; вторичными — СО, аттестованные путем сравнения с первичными СО.

2. **По природе** СО/ФСО бывают химическими, биологическими, радиофармацевтическими.

3. **По назначению** СО/ФСО предназначаются для идентификации, определения чистоты и количественного определения лекарственных средств, а также для калибровки и поверки приборов.

Монография Европейской фармакопеи [4] предусматривает использование следующих категорий СО/ФСО:

1. Первичный СО.
2. Международный СО.
3. Вторичный СО.

4. СО Европейской фармакопеи.
5. Химический СО Европейской фармакопеи (CRS).
6. Европейские фармакопейные растительные СО (PCO).
7. Стандартный биологический препарат Европейской Фармакопеи (BRP).
8. Стандартный материал (RM).
9. Сертифицированный стандартный материал (CRM).

В Американской фармакопее [5] СО подразделяют на:

1. СО для фармакопейных статей USP и NF;
2. СО примесей;
3. Сертифицированные стандартные материалы;
4. СО для биологических препаратов;
5. Аутентичные визуальные стандарты;
6. Стандарты для валидации методик.

В ФС или монографиях зарубежных фармакопей, регламентирующих качество ФармС, как правило, предусмотрены соответствующие СО/ФСО, используемые в проведении испытаний.

Необходимо отметить, что подходы Европейской фармакопеи и фармакопеи США к вопросу области применения СО/ФСО при оценке качества ФармС различны.

Фармакопея США, добываясь при получении СО/ФСО ФармС максимальной чистоты, использует один и тот же СО/ФСО для определения подлинности и количественного содержания субстанции. При получении СО/ФСО примесей также стараются добиться их максимальной очистки, что обеспечивает, как и в вышеописанном случае, возможность применения одного и того же СО/ФСО для качественной и количественной оценки примеси.

Европейская фармакопея, в зависимости от степени очистки СО/ФСО, использует их либо для определения подлинности (в этом случае количественное содержание субстанции в СО/ФСО не приводится), либо для количественного определения. Аналогичный подход используется и в отношении СО/ФСО примесей.

Для обеспечения надлежащего функционирования системы стандартизации в Российской Федерации в настоящее время существует насущная потребность воссоздания отечественного фонда СО, в том числе фармакопейных.

При этом опыт использования СО/ФСО в практике отечественного фармакопейного анализа свидетельствует о целесообразности применения принципа максимальной очистки СО/ФСО субстанций или примесей с тем, чтобы обеспечить их более выраженную функциональность.

Разработка СО/ФСО, в том числе фармакопейных, предусматривает проведение комплексных испытаний, включая аттестацию отдельных характеристик СО или ФСО.

**Подлинность** СО/ФСО определяется согласно ведущим мировым национальным и международным фармакопеям с использованием комплекса различных физико-химических методов анализа, таких как спек-

троскопия ЯМР, масс-спектрометрия, ИК-спектрометрия, УФ-спектрометрия, элементный анализ и других. Основное требование, предъявляемое к этим методам, — специфичность, являющаяся залогом точности установления структуры СО/ФСО.

**Чистота** СО/ФСО характеризуется такими параметрами, как содержание родственных примесей, неорганических примесей, остаточных органических растворителей и воды. Их определение также осуществляется с использованием методов физико-химического анализа (ГХ, ВЭЖХ и др.). Примеси могут появляться в процессе синтеза (родственные примеси) или очистки (неорганические примеси, органические растворители и вода) ФармС.

*Определение чистоты* СО/ФСО проводится как прямыми, так и непрямыми испытаниями.

1. К непрямым испытаниям относится определение температур плавления, показателя преломления и т.д.;

2. Прямые испытания включают определение: хроматографической чистоты (ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ и др.);

неорганических примесей тяжелых металлов, сульфатной золы и т.д. (атомная спектроскопия, спектрометрия индуктивно связанной плазмы и др.);

растворителей — воды, органических растворителей (различными физико-химическими методами).

Необходимая степень чистоты СО зависит от их назначения. Для стандартов ФармС и родственных примесей, используемых для количественного определения, необходима высокая степень чистоты. Степень чистоты СО/ФСО, используемых в испытаниях на подлинность и пригодность системы, как правило, не нормируется. В случае, если содержание вещества в них составляет не менее 95 %, оно принимается равным 100 %, при содержании ниже 95 % в сертификационной документации указывается фактическая величина, которая в последующем учитывается при определении количественного содержания ФармС или примеси.

При **количественном определении** СО/ФСО содержание вещества в СО/ФСО, как правило, рассчитывают, исходя из значений, полученных при определении примесей (органические примеси, неорганические примеси, вода и остаточные растворители), используя принцип материального баланса.

Расчёт содержания вещества в СО/ФСО может быть проиллюстрирован на примере использования принципа материального баланса. Пример расчёта:

$X\% = 100\% - (\text{содержание примесей, \%}) - (\text{содержание воды, \%}) - (\text{содержание растворителей, \%})$ .

После аттестации СО/ФСО, оформления соответствующего сертификата или паспорта они могут быть использованы для контроля качества ФармС.

Как отмечалось ранее, СО/ФСО субстанций используются в оценке качества ФармС преимущественно по показателям “Подлинность” и “Количественное определение”, реже — “Чистота”.

СО/ФСО примесей используются преимущественно при оценке качества по показателю “Чистота”. Сле-

дует отметить, число СО/ФСО примесей, используемых в контроле качества одной ФармС может достигать 14–15 наименований (например, амоксициллин, цефподоксим, проксетил), что создаёт определённые сложности при формировании Отечественного банка СО/ФСО.

Первичный СО/ФСО может быть использован для аттестации вторичного СО. Вторичный СО используется для тех же целей, что и первичный СО/ФСО, с применением которого он был аттестован. Вторичный СО предназначен для текущих анализов на предприятиях.

Каждый СО/ФСО имеет определённую область применения и не может быть использован в других целях.

Использование отечественных СО/ФСО в практике фармацевтического анализа России позволит обеспечить его надёжность, стандартизованность и вос-

производимость, и явится гарантом обеспечения уровня, соответствующего общепринятым мировым стандартам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон № 429 “О внесении изменений в ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (2014).
2. Федеральный закон № 61 “Об обращении лекарственных средств” (2010).
3. *Государственная фармакопея Российской Федерации, XII изд.*, часть 1, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва (2008).
4. European Pharmacopoeia 8<sup>th</sup> edition. [Электронный ресурс]; EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). <http://online.edqm.eu/entry.htm>
5. United States Pharmacopoeia 37<sup>th</sup> edition. [Электронный ресурс.] / United States Pharmacopoeial Convention. <http://www.uspnf.com/uspnf/login>

Поступила 05.10.15

## MODERN APPROACHES TO DEVELOPMENT OF REFERENCE SUBSTANCES FOR EVALUATION OF THE QUALITY OF PHARMACEUTICALS

V. A. Merkulov, E. I. Sakanyan, V. I. Klimov, T. B. Shemeryankina, V. A. Yashkir, and A. V. Barmin

Scientific Center for Expertise of Medical Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation, 127051 Russia

Reference substances including pharmacopoeial reference samples are widely used in evaluation of the quality of pharmaceuticals. The leading pharmacopoeias of the World include monographs that regulate requirements to the classification, attestation, and use of reference substances. The system of the standardization of pharmaceuticals in the Russian Federation, including pharmaceutical reference substances, needs the renewal of works on the evaluation and attestation of national reference substances (standards), including pharmacopoeial reference samples.

**Keywords:** reference substances; pharmacopoeial reference samples; pharmaceuticals; pharmacopoeia monograph; regulatory documentation.