

## 5.12. СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ

### Національна частина до Загальних текстів ДФУ 2.1

N

*Фармакопейні стандартні зразки Державної Фармакопеї України (ФСЗ ДФУ)* — стандартні зразки, атестовані уповноваженим фармакопейним органом України. Як ФСЗ ДФУ можуть виступати стандартизовані хімічні субстанції, рослинні стандартні зразки<sup>1</sup>, біологічні стандартні препарати та еталонні спектри. ФСЗ ДФУ атестують для використання у випробуваннях відповідно до монографій або загальних статей Фармакопеї та відповідно до специфікацій виробників.

*Фармакопейні стандартні зразки (ФСЗ)* — стандартні зразки Європейської Фармакопеї або Державної Фармакопеї України. Це можуть бути стандартизовані хімічні субстанції (EP CRS або ФСЗ ДФУ) або рослинні стандартні зразки (EP HRS або ФСЗ ДФУ).

*Біологічні стандартні препарати (БСП)* — біологічні стандартні препарати Європейської Фармакопеї (EP BRP) або Державної Фармакопеї України (БСП ДФУ).

Для контролю якості лікарських засобів, які описані у Європейській Фармакопеї, офіційними є стандартні зразки Європейської Фармакопеї. У всіх інших випадках офіційними є ФСЗ ДФУ.

Якщо у національній монографії ДФУ використано матеріали монографії Фармакопеї США або Британської Фармакопеї, стандартні зразки цих фармакопей (USP RS або BP CRS) використовують як офіційні нарівні із ФСЗ ДФУ, при цьому в тексті монографії наведено посилання на дані стандартні зразки.

**Метрологічні аспекти атестації та використання ФСЗ ДФУ.** ФСЗ ДФУ атестують з використанням концепції невизначеності. Невизначеність присвоєного значення ФСЗ ДФУ ( $\Delta_{C3}$ ) задовольняє співвідношенню (принцип незначущості — див. статтю 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань»):

$$\Delta_{C3} \leq 0.32 \times \Delta_{As}, \quad (1)$$

де  $\Delta_{As}$  — максимально припустима невизначеність результатів аналізу субстанції або готового лікарського засобу.

Під невизначеністю розуміють однобічний довірчий інтервал для ймовірності 95 % (див. статтю 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту»).

---

<sup>1</sup> Рослинні стандартні зразки Державної Фармакопеї України – лікарська рослинна сировина або лікарські рослинні засоби (зазвичай екстракти), атестовані як стандартні зразки.

Дані вимоги застосовують також при підтвердженні однорідності та стабільності стандартного зразка.

Невизначеність присвоєного значення стандартного зразка відповідає вимозі (1), таким чином  $\Delta_{C3}$  є незначущою у порівнянні з  $\Delta_{As}$ , і  $\Delta_{C3}$  можна не враховувати при оцінці значення  $\Delta_{As}$ . Можливі інші науково обґрунтовані підходи при оцінці значення  $\Delta_{As}$ .

Оскільки для усіх ФСЗ ДФУ  $\Delta_{C3}$  незначуща відносно до  $\Delta_{As}$ , ФСЗ ДФУ з високою надійністю дають еквівалентний висновок щодо якості аналізованого лікарського засобу при їх використанні замість стандартних зразків інших фармакопей. Враховуючи це, ФСЗ ДФУ можуть використовуватися замість стандартних зразків інших фармакопей. Проте у разі сумніву в результаті аналізу або суперечки між сторонами використовують офіційний стандартний зразок.

**Супровідна документація.** ФСЗ ДФУ супроводжують сертифікатом. Інформація, що надається в сертифікаті, є достатньою для того, щоб користувач міг прийняти обґрунтоване рішення про коректність використання даного ФСЗ ДФУ для контролю якості лікарського засобу в разі, коли використовується методика не є фармакопейною.

У сертифікаті, окрім загальної інформації, зазначають:

- призначення ФСЗ ДФУ: випробування (наприклад, ідентифікація, визначення чистоти, кількісне визначення, розчинення для твердих дозованих форм, однорідність дозованих одиниць тощо) і методи аналізу, для яких застосовний цей стандартний зразок;

- термін придатності ФСЗ ДФУ.

Для ФСЗ ДФУ, що призначені для кількісних випробувань, в сертифікаті додатково зазначають:

- атестований вміст (присвоєне значення) речовини, що визначається;

- максимально припустиму невизначеність атестованого вмісту ( $\Delta_{C3}$ ) і спосіб її оцінки;

- спосіб встановлення атестованого вмісту та важливі для користувача деталі атестації;

- мінімальну наважку, для якої була підтверджена однорідність (у разі необхідності);

- максимально вузькі межі вмісту/активності речовини, що визначається, у лікарському засобі, для яких використання ФСЗ ДФУ є коректним.

Якщо ФСЗ ДФУ призначений для визначення вмісту домішок і в сертифікаті не зазначений атестований вміст, то даний вміст становить:

— не менше 98 % для ФСЗ ДФУ, що призначені для кількісного визначення вмісту домішок;

— не менше 95 % для ФСЗ ДФУ, що призначені для граничного визначення вмісту домішок.

У таких випадках при проведенні розрахунків атестований вміст приймають рівним 100 %.

Якщо вміст у ФСЗ ДФУ речовини, що визначається, становить менше зазначеного вище граничного значення, атестований вміст зазначають у сертифікаті на ФСЗ ДФУ. Цей вміст використовують для корегування наважки ФСЗ ДФУ або при виконанні розрахунків вмісту домішок.

Інформація про ФСЗ ДФУ, які є в наявності, наводиться на сайті уповноваженого фармакопейного органу України.

**Робочі стандартні зразки.** *Робочий стандартний зразок (РСЗ)* — це вторинний стандартний зразок, який калібрує лабораторія за первинним стандартним зразком, що є ФСЗ або зазначеним у специфікації виробника офіційним стандартним зразком. РСЗ використовують для рутинних аналізів з метою зменшення обсягу використання ФСЗ. У разі виникнення будь-яких сумнівів у результаті аналізу випробування повторюють з використанням офіційного стандартного зразка.

РСЗ калібрують в умовах методики, відповідно до якої передбачається використання стандартного зразка. Процедура атестації РСЗ має бути статистично обґрунтована та документально оформлена. Присвоєне значення атестованої характеристики РСЗ має бути простежуваним до аналогічної характеристики офіційного стандартного зразка.

При атестації РСЗ можуть бути використані метрологічні вимоги, прийняті для ФСЗ ДФУ. Якщо невизначеність присвоєного значення РСЗ відповідає вимозі (1), її можна не враховувати при оцінці значення  $\Delta_{As}$ . Можливі інші науково обґрунтовані підходи.