

Метрологические аспекты развития Государственной Фармакопеи Украины в статусе постоянного члена Европейской Фармакопеи



Гризодуб А.И., профессор, научный руководитель проекта «Государственная Фармакопея Украины»

Современное состояние ГФУ

В 1998 г. Украина стала наблюдателем в Европейской Фармакопее (ЕФ). В этом статусе в 2001-2011 гг. были разработаны и введены в действие 5 томов ГФУ 1 издания.

С 2013 г. Украина является постоянным членом ЕФ. В статусе постоянного члена были разработаны и введены в действие три основных тома ГФУ 2 издания (2014-2015) и два Дополнения (2016, 2018). В настоящее время выходит Дополнение 3 к ГФУ 2, посвященное в значительной степени ветеринарным препаратам.

С выходом ГФУ 2.3 заканчивается первый этап развития ГФУ в составе ЕФ. Его основная задача – создание самосогласованной базы фармакопейных стандартов качества ЛС, гармонизованных с ЕФ.



Что дальше?

Наработанная база общих и частных фармакопейных статей, в целом, является достаточной. ГФУ гармонизована с ЕФ и одновременно учитывает специфику отечественного производителя и рынка ЛС – за счет национальных текстов.

Дальнейшее плановое введение актуализированных и новых текстов ЕФ имеет целью сохранить гармонизацию с ЕФ, которая непрерывно развивается. В отдаленной перспективе (это потребует решения ряда юридических вопросов) предполагается перейти на прямое действие текстов ЕФ на английском языке - как это принято во многих странах-членах ЕФ.

Основное направление дальнейшего развития ГФУ в составе ЕФ – это разработка своих национальных текстов, дополняющих ЕФ.



Основные направления разработки национальных требований

Национальные тексты имеют несколько основных задач:

1. Требования, которые отсутствуют в ЕФ:
 - монографии на ГЛС – основные тексты, которые регулируют качество ЛС на рынке;
 - требования к экстемпоральным препаратам, которые индивидуальны для каждой страны.
2. Национальные дополнения к растительному сырью и растительным ЛС, учитывающие специфику Украины.
3. Поддерживающие статьи, которые отсутствуют в ЕФ и основная задача которых - метрологическая обеспечение фармакопейных требований – как европейских, так и национальных.



Что такое метрологическое обеспечение фармакопейных требований?

Тексты ГФУ должны быть согласованы друг с другом. Это означает:

1. Согласование требований к неопределенности аналитической методики и:
 - требований к стандартным образцам (ФСО),
 - допусков количественного определения,
 - допусков содержания примесей,
 - требований к однородности содержания,
 - требований к растворению и выполнению исследований высвобождения *in vitro*.
2. Стандартизация процедуры валидации методик
3. Квалификация оборудования
4. Квалификация мерной посуды
5. Квалификация аналитического персонала



Какие тексты ГФУ регулируют метрологическое обеспечение?

- 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N (*ХимСтат*) – ГФУ 2.2
- 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань (*Валідація*)
- національные дополнения к общей статье «Загальні зауваження»
- національные дополнения к европейским статьям ГФУ, посвященные методам анализа
- национальные дополнения к монографиям



Стандартные образцы

Корректность применения фармакопейных стандартных образцов (ФСО) – один из главных факторов метрологического обеспечения качества результатов анализа.

Неопределенность аттестованного значения ФСО (Δ_{RS}), используемого при анализе ЛС, не должна значительно влиять на принятие решений о его качестве.

В отечественном фармацевтическом анализе широко применяются следующие ФСО:

- ФСО Европейской Фармакопеи (EP RS),
- ФСО Фармакопеи США (USP RS),
- ФСО Британской Фармакопеи (BP RS),
- ФСО ГФУ.

Всегда ли корректно их применение в фарманализе?



Основной принцип аттестации ФСО

ФСО аттестуется таким образом, чтобы неопределенность его аттестованного значения (Δ_{RS}) не влияла на принятие решений при проведении контроля качества по монографиям, описанным в данной Фармакопее.

Во всех остальных случаях (например: при контроле качества объектов, не описанных в данной Фармакопее, при использовании гарантирующих допусков на производстве, при изучении стабильности и т.д.) пользователь должен сам обосновывать корректность применения данного ФСО.

Провести такое обоснование возможно лишь в том случае, когда выдерживается принцип прозрачности ФСО.



Принцип прозрачности ФСО

Для данного ФСО в сопроводительной документации должны быть указаны:

- область применения,
- неопределенность аттестованного значения Δ_{RS} ,
- максимально допустимая неопределенность методики анализа Δ_{AS} , для которой применяется данное ФСО,
- минимальная навеска ФСО, для которой эффекты неоднородности являются незначимыми.

Кроме того, Фармакопея должна задекларировать взаимосвязь между Δ_{RS} и Δ_{AS} , которая используется при аттестации ФСО, а также между Δ_{AS} и допусками содержания.

При выполнении принципа прозрачности ФСО пользователь может принять обоснованное решение о возможности использования данного ФСО в любых случаях.



ФСО Европейской Фармакопеи (EP RS)

Украина – член ЕФ, поэтому для всех монографий, описанных в ЕФ, в ГФУ во всех спорных случаях следует применять только EP RS.

Однако в ЕФ описаны практически только субстанции, для количественного определения которых ФСО применяются редко. Кроме того, даже те ФСО, которые описаны в ЕФ (прежде всего, это ФСО примесей), строго говоря, применимы только к субстанциям, и их применимость к ГЛС (составляющих подавляющую часть всех ЛС) надо обосновывать. Однако для EP RS не приводится никакой информации, кроме аттестованного значения.

Таким образом, EP RS не отвечают принципу прозрачности ФСО и не могут поэтому обеспечить контроль качества ГЛС.



ФСО Фармакопеи США (USP RS)

Банк USP RS насчитывает около 5000 наименований, является самым большим в мире и охватывает все вопросы контроля качества субстанций, ГЛС и примесей.

Однако для USP RS указывается только аттестованное значение, т.е. они не отвечают принципу прозрачности ФСО. Это затрудняет их корректное применение в Украине.

Например, для ГЛС, описанных в USP, характерными являются допуски 90-110% от номинала. В то же время, в Европе (и в Украине) при выпуске ГЛС применяются допуски 95-105% (требования ЕМЕА).

Поскольку USP RS не отвечают принципу прозрачности ФСО, в общем случае, сложно оценить их применимость для контроля качества ГЛС в Украине.



ФСО Британской Фармакопеи (BP RS)

Банк BP RS насчитывает около 2000 наименований, и охватывает большинство объектов фармаанализа: субстанции, ГЛС и примеси.

Однако для BP RS также указывается только аттестованное значение, т.е. они также не отвечают принципу прозрачности ФСО. Это затрудняет их корректное применение в Украине.

Как и в USP, для ГЛС в BP используются разные допуски содержания, в том числе 92.5-107.5% и 90-110% от номинала. В то же время, ЕМЕА требует для ГЛС при выпуске допуски 95-105%.

Поскольку BP RS не отвечают принципу прозрачности ФСО, в общем случае, сложно оценить их применимость для контроля качества ГЛС в Украине.



ФСО ГФУ

Украина – единственная из постсоветских стран, которая имеет свою Национальную систему ФСО. Банк ФСО ГФУ насчитывает около 800 наименований, которые применимы для анализа любых объектов (субстанций, ГЛС, стабильность).

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, ФСО которой удовлетворяют принципу прозрачности: в сертификате указывается область применения, неопределенность аттестованного значения и минимальная навеска, для которой выдерживается однородность. В общей статье 5.12.

Стандартні зразки приводится взаимосвязь между Δ_{RS} и Δ_{As} , а также между Δ_{As} и допусками для всех видов анализа.

Это позволяет пользователю принять обоснованное решение о возможности применения данного ФСО в любых случаях.

ФСО ГФУ гораздо дешевле ФСО ЕФ, США и Британии.



Максимально допустимая неопределенность методики анализа

Вы воспроизводите фармакопейную методику количественного определения или разработали свою. Допуски содержания - $(100 \pm B)\%$ от номинала. Какова должна быть максимально допустимая неопределенность методики ($\max \Delta_{As}$) и как ее рассчитывать?

Такие же проблемы возникают при контроле примесей, выполнении тестов «Растворение» и «Однородность содержания», изучении стабильности и профилей растворения.

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, в которой четко указаны научно обоснованные $\max \Delta_{As}$ для разных ЛС, видов испытаний и допусков содержания (см. статью *Валидация*).



Стандартизация процедуры валидации методик анализа

Все методики контроля качества ЛС должны быть валидированы. В документе ICH, а также в ведущих Фармакопеях (Европы, США и др.) приведены валидационные характеристики, которые надо продемонстрировать, однако не указаны критерии их приемлемости, а также сама процедура проведения валидации. Это может приводить к разным выводам о валидации методики у разных пользователей.

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, в которой приведена стандартизованная процедура валидации для всех основных методов анализа с указанием научно обоснованных критериев (см. статью *Валідація*).



Квалификация аналитического оборудования

Квалификация аналитического оборудования (КАО) – это экспериментальное подтверждение того, что оно позволяет решать предполагаемые аналитические задачи. КАО проводится в соответствии с его сопроводительной документацией, которая разрабатывается для общего случая и может быть недостаточной для решения задач фармакопейного анализа.

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, в которой для трех главных методов анализа – СФ, ВЭЖХ и титрование приведены дополнительные квалификационные критерии: *RSD* повторных измерений оптической плотности с выниманием кювет, *RSD* повторных хроматограмм для ГЛС и рекомендации по выбору бюреток (см. статью *Валідація*, а также общие статьи по СФ и ВЭЖХ).



Квалификация мерной посуды

Мерная посуда должна обязательно подвергаться квалификации при поступлении в лабораторию, а также периодически, на соответствие своей документации. Однако процедуры и критериев такой проверки изготовитель не представляет.

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, в которой представлена процедура проведения квалификации мерной посуды и даны научно обоснованные критерии приемлемости результатов квалификации (п. 6.2.1. *ХимСтат*). Процедура продемонстрирована на примере квалификации градуированной пипетки вместимостью 5 мл (п. 8.7.1. *ХимСтат*).



Квалификация персонала

Лаборатория проводит анализы, от результатов которых зависит судьба больших серий препаратов, что сопряжено с возможными большими финансовыми и имиджевыми потерями. Поэтому проблема проверки квалификации аналитического персонала является очень важной. Для ее решения применяется внутрилабораторное и межлабораторное тестирование (ППТ).

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, в которой приведены принципы и критерии таких тестирований (п. 6.4. *ХимСтат*). Примеры внутрилабораторного тестирования представлен в п. 8.9.1, а межлабораторного (ППТ) в п. 8.9.2.



Гарантирующие допуски для дозированных ЛС

Производитель должен обеспечить качество ЛС таким образом, чтобы его не забраковали при арбитражном или государственном контроле. Для этого применяются гарантирующие допуски, которые устанавливают более жесткие требования к результатам анализа по сравнению с требованиями спецификации. Их установление не вызывает обычно затруднений для однородных препаратов (например, инъекций). Но для дозированных ЛС обычные подходы не работают – в силу их неоднородности.

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, в которой даны принципы и критерии установления гарантирующих допусков для дозированных ЛС (п. 6.3.3. *ХимСтат*) и приведены примеры их применения (п.8.8.3-8..8.4).



Контроль видимых механических включений (ВМВ) в инъекциях

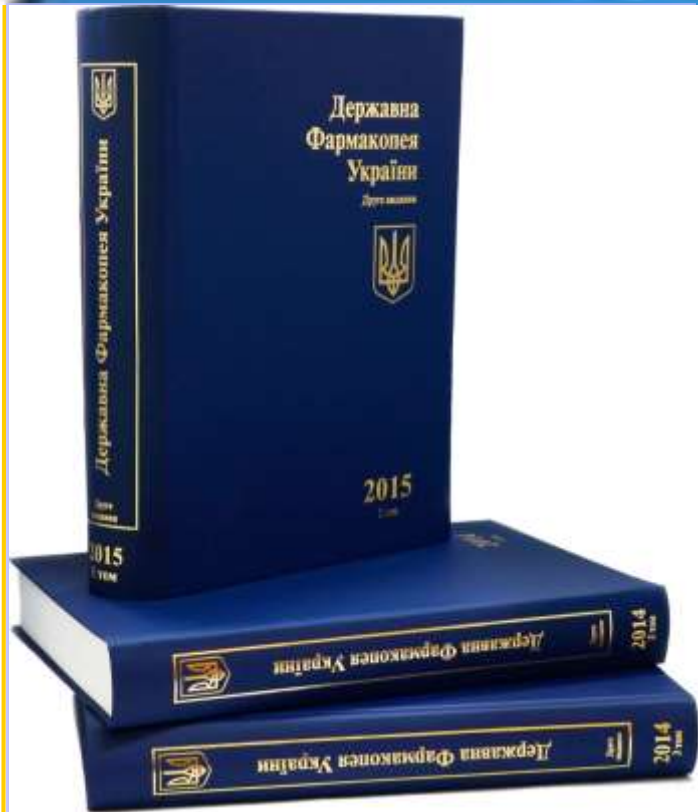
Контроль видимых механических включений (ВМВ) является одним из важнейших показателей качества инъекций. В ЕФ описан методика их проверки, но не приведена процедура и критерии приемлемости для контроля в сети реализации (т.е. для малых выборок). Предполагается, что каждый производитель должен сам их разрабатывать и обосновывать. Это создает проблемы для контроля инъекций в сети реализации.

ГФУ – единственная Фармакопея в мире, в которой представлена научно обоснованная процедура контроля ВМВ с использованием малых выборок. Данная процедура согласуется с требованиями ISO для риска потребителя при контроле по альтернативному признаку и устанавливает приемлемый уровень риска производителя ($< 5\%$).





Пока ГФУ
опирается на
науку, у нее есть
будущее,
поскольку в этом
случае ее
поддерживает сам
Альберт
Эйнштейн.



Дякую за увагу!

