

5.12. СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ

Цей загальний текст наводиться для інформації.

□□1. ВСТУП

Загальний термін «стандартний зразок», використовуваний у цьому загальному тексті, поширюється на стандартні субстанції, стандартні препарати й еталонні спектри.

Стандартні зразки зазвичай потрібні для досягнення належного рівня контролю якості лікарських засобів і їх компонентів.

Стандартні зразки розроблюють із застосуванням відповідних процедур; їх безперервну придатність для використання контролюють за заздалегідь визначеною програмою. Якщо існує потреба у стандартному зразку, він є невід'ємною складовою фармакопейної монографії або специфікації виробника. Якщо в монографії або загальній статті є посилання на стандартний зразок Європейської Фармакопеї, це означає, що він є офіційним стандартним зразком і тільки він може бути застосований у разі сумнівів або розбіжностей.

2. ТЕРМІНИ

Первинний стандартний зразок (Primary standard). Стандартний зразок, охарактеризований або широко визнаний як такий, що має найвищі метрологічні властивості й значення характеристики якого приймається без посилання на інші стандартні зразки тієї самої характеристики або величини у певному контексті. Це визначення не поширюється на міжнародні стандартні зразки.

Міжнародний стандартний зразок (International standard). Первинний стандартний зразок, розроблений для забезпечення можливості вираження результатів кількісних біологічних або імунологічних випробувань однаковою способом у всьому світі. Присвоєне йому значення виражають у Міжнародних одиницях (МО, IU) або інших підхожих одиницях. Зазвичай Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ, WHO) присвоює значення першому міжнародному стандартному зразку, яке встановлюється довільним чином за результатами міжнародного міжлабораторного експерименту. Активність у Міжнародних одиницях присвоюють міжнародним стандартним зразкам які замінюють попередні, якщо передбачено, через їх порівняння із попереднім стандартним зразком.

Вторинний стандартний зразок (Secondary standard). Стандартний зразок, значення характеристики якого встановлюють через порівняння з первинним стандартним зразком тієї самої характеристики або величини.

Стандартний зразок Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia reference standard). Стандартний зразок, розроблений під егідою і затверджений Європейською комісією з фармакопеї.

^N *Фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ)* — стандартний зразок Європейської Фармакопеї або Державної Фармакопеї України.

Фармакопейний стандартний зразок Державної Фармакопеї України (ФСЗ ДФУ) — стандартний зразок, атестований уповноваженим фармакопейним органом України.

ФСЗ ДФУ може являти собою стандартизовану хімічну субстанцію, рослинний стандартний зразок, біологічний стандартний препарат або еталонний спектр. ФСЗ ДФУ атестують для використання у випробуваннях відповідно до монографій або загальних статей Державної Фармакопеї України та / або специфікацій виробників.

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

Якщо в національній монографії ДФУ використані матеріали монографії Фармакопеї США або Британської Фармакопеї, стандартні зразки цих фармакопей (USP RS або BP CRS відповідно) використовують як офіційні нарівні з ФСЗ ДФУ, водночас у тексті монографії наводять посилання на ці стандартні зразки.^N

Хімічна стандартна субстанція Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia chemical reference substance, CRS). Речовина або суміш речовин, призначена для застосування, як зазначено в монографії або загальній статті Європейської Фармакопеї. CRS зазвичай є первинними стандартними зразками, за винятком тих (особливо антибіотиків), які відкалібровані в Міжнародних одиницях. Останні є вторинними стандартними зразками, які простежуються до міжнародних стандартних зразків.

Рослинний стандартний зразок Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia herbal reference standard, HRS). Лікарський рослинний препарат (зазвичай екстракт) або лікарська рослинна сировина, призначена для застосування, зазначеного в монографії або загальній статті Європейської Фармакопеї. Якщо не зазначено інше, HRS характеризують як первинні стандартні зразки для їх передбачуваного застосування.

Біологічний стандартний препарат Європейської Фармакопеї (European Pharmacopoeia biological reference preparation, BRP, БСП)^N / біологічний стандартний препарат Державної Фармакопеї України (БСП ДФУ)^N. Речовина або суміш речовин, призначена для застосування, зазначеного в монографії або загальній статті Європейської Фармакопеї^N / *Державної Фармакопеї України та/або специфікації виробника^N.* БСП — це або вторинні стандартні зразки, калібровані в Міжнародних одиницях, або первинні стандартні зразки, які можуть бути використані для визначення одиниць Європейської Фармакопеї (ЄФО, Ph. Eur. U.)^N / *Державної Фармакопеї України (ОД (одиниці дії) ДФУ)^N.* Також можуть застосовуватись інші присвоєні значення вмісту, наприклад титр вірусів або число бактерій.

Референтний матеріал (Reference material, RM, стандартний зразок, СЗ). Стандартний зразок, який є достатньо однорідним і стабільним щодо однієї або більше визначених характеристик, який був розроблений^N відповідно до вимог ISO^N таким чином, щоб бути придатним для передбачуваного використання в процесі вимірювання.

Сертифікований референтний матеріал (Certified reference material, CRM, атестований стандартний зразок). Стандартний зразок, охарактеризований^N відповідно до вимог ISO^N за однією або більше визначеними характеристиками за метрологічно обґрунтованою процедурою, який супроводжується сертифікатом, в якому наводиться значення визначеної характеристики, пов'язану з ним невизначеність та повідомлення про метрологічну простежуваність.

3. ЗАСТОСУВАННЯ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

Стандартні зразки Європейської Фармакопеї застосовують для ідентифікації, випробувань на чистоту й кількісних випробувань відповідно до монографії або загальної статті Європейської Фармакопеї. Стандартні зразки Європейської Фармакопеї кваліфіковані для передбачуваного застосування; вони не обов'язково є придатними для інших цілей. Якщо стандартний зразок Європейської Фармакопеї має бути застосований для іншої цілі, ніж та, для якої він був розроблений, його придатність для нового застосування має бути повністю доведена й, за можливості, описана в заяві про державну реєстрацію лікарського засобу. Значення, присвоєне стандартному зразку, є придатним для його передбачуваного застосування, але не обов'язково для інших цілей.

Стандартний зразок Європейської Фармакопеї з присвоєним значенням вмісту/активності, призначений для кількісного визначення субстанції для фармацевтичного застосування (див. загальну монографію «*Субстанції для фармацевтичного застосування*»), може бути придатним для визначення вмісту/активності цієї субстанції у фармацевтичному препараті за умови виконання усіх наступних умов:

- використовується хроматографічний метод визначення, зазначений у монографії на активну субстанцію;
- придатність методу для конкретного фармацевтичного препарату (відсутність заважаючих факторів) верифікується користувачем;
- пробопідготовка зразка (наприклад, екстракція, фільтрація) валідується для конкретного фармацевтичного препарату.

Політикою Європейської Фармакопеї є постачання стандартних зразків у достатній кількості для негайного використання зразка після розкриття упаковки (тобто в кількості, що потрібна для проведення випробування(нь), описаного(их) у монографії або загальній статті). Аналітик несе відповідальність за застосування стандартного зразка за інших умов. Якщо нерозкритий контейнер зберігають у рекомендованих умовах, він залишається придатним для використання доки його серія є дійсною. Інформація про дійсні номери серій наводиться в базі даних стандартних зразків Європейської Фармакопеї (<http://go.edqm.eu/RS>). Зберігання відновлених або розведених розчинів стандартних зразків не рекомендується, якщо їх придатність не доведена користувачем.

Вторинні стандартні зразки. Вторинні стандартні зразки зазвичай розроблюють для зменшення обсягу використання первинних стандартних зразків. Вони можуть використовуватись для рутинного контролю якості. Вторинний стандартний зразок має виявляти таку саме властивість або властивості, що й первинний стандартний зразок, до якого він простежуваний. Тому його слід використовувати в тих самих цілях, що й первинний стандартний зразок.

Міжнародні стандартні зразки зазвичай доступні у відносно обмежених кількостях і призначені для характеристики та калібрування вторинних стандартних зразків, які потім можуть бути використані як робочі стандартні зразки.

4. РОЗРОБЛЕННЯ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ

4-1. ПЕРВИННІ СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ

Субстанцію або препарат, що атестують як первинний стандартний зразок, характеризують із використанням різних аналітичних методів, обраних для підтвердження її(його) придатності для передбачуваного застосування.

Для стандартних зразків, використовуваних для контролю лікарських засобів і їх компонентів, зазвичай застосовують відповідні частини програми випробування, яку наведено нижче.

Програма випробування.

— Характеризація субстанції (інтерпретація структури) за відповідними хімічними ознаками, такими як структурна формула, емпірична формула, молекулярна маса або склад. Для цього може бути використана низка аналітичних методів, включно з:

- спектрометрією ядерного магнітного резонансу;
- мас-спектрометрією;
- спектрофотометрією в інфрачервоному діапазоні;
- елементним аналізом.

— Визначення чистоти:

- визначення вмісту супровідних домішок за допомогою придатного методу розділення та/або спектрометричного методу, якщо передбачено;
- кількісне визначення води;
- визначення вмісту залишкових розчинників;
- визначення втрати в масі під час висушування, яке за певних обставин може замінити визначення води й залишкових розчинників;
- визначення неорганічних домішок (наприклад, сульфатна зола, атомно-абсорбційна спектрометрія, спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою, рентгенофлуоресцентна спектрометрія); отримані результати зазвичай не використовують під час встановлення присвоєного значення, за винятком випадків, коли вони мають значущий вплив на нього;
- визначення чистоти незалежним методом (наприклад, кількісний метод спектрометрії ядерного магнітного резонансу, диференціальна скануюча калориметрія або титрування, якщо є доцільним; результати цих визначень зазвичай використовують для підтвердження та перевірки результатів, одержаних методами розділення; їх не використовують у обчисленні присвоєного значення).

Рекомендації для біологічних препаратів наведені в документі ВООЗ з приготування, характеризації та розроблення міжнародних й інших біологічних стандартних зразків (серія технічних звітів ВООЗ, WHO Technical Report Series).

4-2. ХІМІЧНІ СТАНДАРТНІ СУБСТАНЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

Обсяг випробувань, які мають бути виконані для розроблення CRS, і кількість задіяних для цього лабораторій залежать від застосування CRS і обираються з метою забезпечення придатності CRS для цілей.

У разі проведення міжлабораторного дослідження під час розроблення CRS кожному з учасників надається протокол і лише достовірні результати, одержані відповідно до цього протоколу, розглядаються для визначення присвоєного значення або підтвердження придатності зразка до застосування.

Зазвичай застосовують відповідні частини зазначеної нижче програми випробування.

4-2-1. **Ідентифікація.** Зазвичай для серії-кандидата підтверджують виконання відповідних вимог монографії; для першої серії проводять повну інтерпретацію структури.

4-2-2. **Випробування на супровідні домішки.** CRS, що відповідає домішці, характеризують за ідентичністю та чистотою. Якщо передбачається використання CRS для визначення вмісту певної домішки, бажано, щоб мінімальний вміст основної речовини в CRS був 95.0 %; якщо

ця вимога виконується, присвоєне значення стандартного зразка не зазначають і вважають рівним 100 %; така апроксимація є прийнятною, оскільки вона не призводить до значущого впливу на результат визначення домішок. Якщо вимога до мінімального вмісту не виконується, зазначають присвоєне значення CRS.

CRS, призначені для визначення вмісту певної домішки, зазвичай мають ту саму форму (кислота, основа або сіль), що й субстанція, до якої відноситься монографія. В іншому разі, якщо не обґрунтовано інше, застосовують відповідний стехіометричний коефіцієнт перерахунку.

За відсутності домішки в кількості, потрібній для розроблення CRS, можливі інші варіанти:

- приготування CRS, яка містить суміш речовини (речовин) і домішки або домішок;
- приготування CRS, яка містить суміш специфікованих домішок.

Якщо така суміш використовується також для визначення вмісту певної домішки, вміст цієї домішки у CRS визначають придатними методами розділення і присвоюють значення вмісту стандартному зразку.

4-2-3. Кількісні визначення

4-2-3-1. *Хімічне випробування.* Якщо передбачене використання CRS для кількісного визначення субстанції для фармацевтичного застосування (стандартний зразок для кількісного визначення), обсяг випробування є більшим, ніж для CRS, призначених для інших цілей. Якщо субстанція не є високочистою, до випробування зазвичай залучають декілька лабораторій. Одержані результати використовують для присвоєння значення вмісту. Особливо важливо кількісно визначити домішки, якщо застосовують селективний метод кількісного визначення. У такому разі краще за все характеризувати субстанцію-кандидат за допомогою додаткових науково обґрунтованих аналітичних методик, включно, якщо це можливо, з незалежними методами й методами, основанийими на різних принципах.

Значення вмісту, присвоєне хімічній стандартній субстанції Європейської Фармакопеї, яка призначена для кількісних визначень, зазвичай обчислюють за результатами випробувань, одержаних під час визначення кількісного вмісту домішок (органічних, неорганічних, води і розчинників), застосовуючи принцип балансу маси; інші придатні методи також можуть бути застосовані. Якщо можливо, присвоєне значення вмісту підтверджують порівнянням із результатом, одержаними незалежним методом.

Якщо застосування CRS є необхідним для нехроматографічного методу кількісного визначення (наприклад, колориметрії або спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні), потрібно перевірити відносну реакційну здатність або відносну оптичну густину домішок, наявних у субстанції, щоб переконатися, що вони суттєво не відрізняються від таких для самої субстанції.^N *Якщо потрібно, вміст домішок із урахуванням відносної чутливості до них методу аналізу, враховують у присвоєному значенні вмісту ФСЗ.*^N

Якщо не зазначено інше, присвоєне значення вмісту зазначають для субстанції або препарату в тому вигляді, в якому він є в контейнері, тобто «як є», і вміст контейнера перед використанням не висушують. Для стандартних зразків для кількісного визначення, одержаних методом ліофілізації, вміст чистої речовини зазначають у міліграмах або Міжнародних одиницях на віалу.

4-2-3-2. *Мікробіологічне випробування.* Активність виражають у Міжнародних одиницях або, якщо міжнародного стандарту не існує, в одиницях Європейської Фармакопеї^N / *Державної Фармакопеї України*^N. Присвоєну активність разом із довірчим інтервалом обчислюють за

статистично достовірними результатами міжлабораторного дослідження відповідно до звичайних статистичних процедур (5.3).

4-2-3-3. *Визначення компонентів лікарської рослинної сировини та лікарських рослинних препаратів.* Обсяг випробувань, які потрібно провести для розроблення стандартних зразків, використовуваних у монографіях на лікарську рослину сировину, залежить від типу стандартного зразка.

Активний компонент або маркер, що використовують як CRS, зазвичай характеризують і оцінюють за ідентичністю та чистотою; значення вмісту присвоюють незалежно від чистоти.

4-2-4. **Звіт з розроблення.** Звіт, що містить результати випробувань з розроблення, а також інформацію щодо застосування CRS, готує Європейський директорат з контролю якості лікарських засобів (EDQM), схвалює відповідна група експертів і затверджує Європейська комісія з фармакопеї. У звіті з розроблення стандартного зразка для кількісного визначення наводять значення вмісту, яке було присвоєне субстанції, разом з обґрунтуванням цього присвоєння. Обчислюють невизначеність присвоєного значення, і якщо вона менше заздалегідь встановленого значення, яке вважається незначущим відносно критерію прийнятності, встановленому для кількісного визначення, то результати дослідження приймаються. В іншому разі випробування може бути повторене, повністю або частково, або межі вмісту, визначені для фармацевтичної субстанції, можуть бути розширені. Невизначеність присвоєного значення вмісту, як правило, не наводять в інформації, яка надається разом із CRS, оскільки характеристики методу й невизначеність значення вмісту, присвоєного стандартному зразку, враховують під час встановлення меж(і) вмісту в монографії.

4.3. РОСЛИННІ СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

HRS використовують, коли наявна кількість компоненту, що підлягає кількісному визначенню, у чистому вигляді вважається недостатньою або її важко забезпечити стабільним способом. HRS також можуть бути розроблені для інших цілей, ніж кількісні визначення, зокрема для випробувань на виявлення фальсифікатів або для підтвердження придатності системи. HRS характеризують із використанням різних аналітичних методів, обраних для підтвердження його придатності для передбачуваного застосування; можуть бути використані доречні частини програми випробування, яку наведено нижче.

Програма випробування:

- макроскопія;
- мікроскопія;
- тонкошарова хроматографія;
- газова хроматографія;
- рідинна хроматографія;
- кількісне визначення води;
- визначення вмісту залишкових розчинників;
- визначення втрати в масі під час висушування;
- визначення сторонніх домішок;
- кількісне визначення компонентів (наприклад, компоненти з відомою терапевтичною активністю, активні маркери, аналітичні маркери) відповідно до передбачуваного використання стандартного зразка.

Обсяг випробувань, які мають бути проведені для розроблення HRS, і кількість залучених лабораторій залежать від його передбачуваного застосування.

Присвоєне значення вмісту рослинному стандартному зразку Європейської Фармакопеї для кількісного визначення зазвичай встановлюють за результатами міжлабораторного дослідження, використовуючи метод кількісного визначення, зазначений у певній монографії, згідно з якою передбачене застосування стандартного зразка, порівнюючи з придатним чистим зразком компонента або компонентів, для яких має бути присвоєне значення вмісту.

Звіт з розроблення. Звіт з розроблення HRS готують так само, як і для CRS (див. розділ 4-2-4).

4-4. БІОЛОГІЧНІ СТАНДАРТНІ ПРЕПАРАТИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ ТА ХІМІЧНІ СТАНДАРТНІ СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Більшість BRP та деякі CRS, які застосовують для випробувань біологічних субстанцій і препаратів, розроблюють у межах Програми з біологічної стандартизації під егідою Ради Європи і Європейської комісії. Ці стандартні зразки зазвичай є вторинними стандартними зразками, відкаліброваними за відповідними міжнародними стандартними зразками ВООЗ. Якщо міжнародний стандартний зразок відсутній, ці зразки є первинними, яким значення вмісту / активність присвоюють в одиницях Європейської Фармакопеї або інших придатних одиницях. Вони розроблюються за допомогою міжлабораторних досліджень, в яких лабораторії-учасники випробовують матеріал(и)-кандидат(и), й достовірні дані використовують для присвоєння офіційної активності/вмісту. Деякі з цих досліджень організують спільно з іншими організаціями для розроблення спільного матеріалу або серії матеріалу як стандартного зразка. У таких випадках, навіть якщо матеріал, який становить стандартний зразок Європейської Фармакопеї, є ідентичним міжнародному стандартному зразку і якщо його придатність до використання підтверджена в тому самому міжлабораторному дослідженні, він вважається вторинним стандартним зразком для застосування як робочий стандартний зразок.

Звіти з випробувань схвалюються учасниками дослідження і затверджуються відповідною групою експертів Європейської Фармакопеї, де це застосовується, і керівним комітетом Програми з біологічної стандартизації. Потім результати дослідження надають Європейській комісії з фармакопеї, яка відповідає за офіційне введення в дію стандартних зразків/матеріалів, розроблених у межах Програми з біологічної стандартизації. Звіти з атестації публікують у журналі *Pharmeuropa Bio & Scientific Notes* (<http://pharmeuropa.edqm.eu/PharmeuropaBioSN>).

4-5. ВТОРИННІ СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ

Вторинний стандартний зразок має виявляти таку саму властивість або властивості, що і первинний стандартний зразок, відповідно до випробування(нь), для яких його розроблюють. Обсяг тестувань може бути не таким великим, як потребується для встановлення первинного стандартного зразка. Вторинний стандартний зразок розроблюють через порівняння із первинним стандартним зразком, до якого він простежується. Для розроблення вторинних стандартних зразків, коли це тільки можливо, використовують офіційний первинний стандартний зразок.

5. ВИРОБНИЦТВО, МАРКУВАННЯ, ЗБЕРІГАННЯ І РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

5-1. ВИРОБНИЦТВО

Усі операції проводять згідно з відповідними найкращими практиками для забезпечення простежуваності й цілісності стандартного зразка. Виробничий протокол містить інформацію щодо фасування, маркування і зберігання. Стандартні зразки вміщують у контейнери за належних умов заповнення та закупорювання для забезпечення цілісності стандартного зразка. Використовувані контейнери можуть бути призначені для багаторазового або одноразового використання, але останнє є більш прийнятним із міркувань зменшення ризику розкладання, забруднення або поглинання вологи.

5-2. МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають назву стандартного зразка, назву й адресу постачальника, номер серії та кількість зразка в одиниці пакування (кількість у віалі/ампулі).

Зазвичай додається супровідний лист, який вважається частиною маркування.

Для стандартних зразків для кількісного визначення також зазначають таку інформацію:

- присвоєне значення вмісту, у відсотках;
- або вміст хімічної речовини, що міститься в контейнері, у міліграмах або мілілітрах;
- або присвоєне значення активності (для біологічних або мікробіологічних випробувань), в одиницях на міліграм, або на мілілітр, або на віалу/ампулу.

Для стандартних зразків Європейської Фармакопеї не зазначають дату повторного випробування або термін придатності, оскільки їх безперервна придатність для використання перевіряється програмою повторних випробувань (див. розділ 6). Інформація щодо придатності серії для кожного стандартного зразка Європейської Фармакопеї доступна в базі даних стандартних зразків Європейської Фармакопеї (<http://go.edqm.eu/RS>).

5-3. ЗБЕРІГАННЯ І РОЗПОВСЮДЖЕННЯ

Стандартні зразки потрібно зберігати й розповсюджувати в умовах, що забезпечують їх оптимальну стабільність.

Більшість стандартних зразків Європейської Фармакопеї зберігають у приміщеннях з контрольованою температурою (5 ± 3) °C. Проте деякі стандартні зразки зберігають за температури (-20 ± 5) °C, а деякі (наприклад, препарати живих вірусів) — за температури (-80 ± 10) °C або від -196 °C до -170 °C під рідким азотом.

Для зменшення ризику пошкодження під час транспортування, підтримання стандартного зразка за відповідної температури (у разі потреби) і дотримання чинних норм транспортування використовують придатну упаковку.

Стандартні зразки, які зберігають за температури (5 ± 3) °C, зазвичай транспортують без охолодження, якщо короточасні відхилення від температури тривалого зберігання не є шкідливими для стандартного зразка. Однак у випадках, коли підвищення температури може вплинути на стабільність, деякі з них можна транспортувати за температури $+5$ °C упакованими з охолоджувальними пакетами. Стандартні зразки, які зберігають за -20 °C, упаковують з охолоджувальними пакетами або сухим льодом (твердим діоксидом вуглецю) і

відправляють експрес-поштою або авіасполученням. Стандартні зразки, які зберігають за – 80 °С або під рідким азотом, упаковують у сухий лід.

Умови поставки, температури транспортування та зберігання доступні в Каталозі стандартних зразків, Загальних умовах поставки й у базі даних стандартних зразків Європейської Фармакопеї (<http://go.edqm.eu/RS>).

6. ПРОГРАМА ПОВТОРНИХ ВИПРОБУВАНЬ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

Розроблена й впроваджена система, що забезпечує безперервну придатність стандартних зразків Європейської Фармакопеї для передбачуваного застосування. Зазвичай застосовується програма повторних випробувань із урахуванням відомих фізико-хімічних властивостей і даних щодо стабільності стандартного зразка. Стандартні зразки підлягають періодичній перевірці для підтвердження їх стабільності в процесі зберігання. За допомогою придатних аналітичних методик застосовується програма моніторингу, яка спрямована на виявлення будь-яких ознак деградації на ранній стадії. Застосовувані методи зазвичай обирають із тих, що використовувались під час розроблення стандартного зразка, щоб мати референтні дані.

Періодичність й обсяг повторних випробувань стандартних зразків залежать від низки факторів, що охоплюють:

- стабільність;
- контейнер і систему закупорювання;
- умови зберігання;
- гігроскопічність;
- фізичну форму;
- передбачуване застосування;
- форма випуску (для одноразового/багаторазового застосування).

Період повторних випробувань може бути подовжений за умови наявності достатніх даних. Максимально допустиме відхилення від присвоєного значення вмісту має бути заздалегідь визначене; у разі його перевищення серія має бути переатестована або замінена.

N

Метрологічні аспекти атестації та використання ФСЗ ДФУ.

ФСЗ ДФУ атестують із використанням концепції невизначеності. Невизначеність присвоєного значення ФСЗ ДФУ (Δ_{C3}) задовольняє співвідношення (принцип незначущості — див. статтю 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань»):

$$\Delta_{C3} \leq 0.32 \times \Delta_{A5}, \quad (1)$$

де Δ_{A5} — максимально допустима невизначеність результатів аналізу субстанції або фармацевтичного препарату.

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

Ці вимоги застосовують також під час підтвердження однорідності й стабільності стандартного зразка.

Δ_{C3} є незначущою у порівнянні з Δ_{A5} , і Δ_{C3} можна не враховувати під час оцінювання значення Δ_{A5} . Можливі інші науково обґрунтовані підходи під час оцінювання значення Δ_{A5} .

Оскільки для всіх ФСЗ ДФУ Δ_{C3} незначуща щодо Δ_{A5} , ФСЗ ДФУ з високою надійністю дають еквівалентний висновок щодо якості аналізованого лікарського засобу в разі їх використання замість стандартних зразків інших фармакопей. З огляду на це, ФСЗ ДФУ можуть використовуватися замість стандартних зразків інших фармакопей. Проте в разі сумнівів або розбіжностей використовують офіційний фармакопейний стандартний зразок.

Використання ФСЗ з присвоєним значенням вмісту забезпечує порівнянність результатів кількісних випробувань (кількісне визначення, розчинення, однорідність дозованих одиниць тощо), одержаних різними лабораторіями. Використання реактивів або субстанцій замість стандартних зразків під час проведення таких випробувань є метрологічно некоректним, незалежно від чистоти відповідного реактиву або субстанції. Винятком є кількісне визначення з однобічним нормуванням вмісту речовини, що визначається, або з межами вмісту $\pm 20\%$ і більше.

Супровідна документація. До ФСЗ ДФУ додають сертифікат. Інформація, що надається в сертифікаті, є достатньою для того, щоб користувач міг прийняти обґрунтоване рішення про коректність використання цього 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, 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, у сертифікаті додатково зазначають:

- атестоване (присвоєне) значення вмісту речовини, що визначається;
- максимально допустиму невизначеність атестованого (присвоєного) значення вмісту (Δ_{C3}) і спосіб її оцінювання;
- спосіб встановлення атестованого (присвоєного) значення вмісту й важливі для користувача деталі атестації;
- мінімальну наважку, для якої була підтверджена однорідність (у разі потреби);
- для кількісних визначень 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, у сертифікаті зазначають атестоване значення вмісту. Δ_{C3} для таких ФСЗ ДФУ не перевищує 1.6 %.

Для БСП ДФУ окрім вище наведеного зазначають прийнятну біологічну активність та/або вміст (число бактерій, титр вірусів тощо).

Інформація про ФСЗ ДФУ, які були атестовані і введені в дію, 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. Призначення РСЗ має бути таким самим, як і стандартного зразка, за яким калібрують РСЗ. РСЗ використовують для рутинних аналізів, у тому числі для випробування «Кількісне визначення», для зменшення обсягу використання ФСЗ. У разі виникнення будь-яких сумнівів у результаті

аналізу або суперечок випробування повторюють із використанням офіційного стандартного зразка.

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

Під час атестації РСЗ можуть бути використані метрологічні вимоги, прийняті для ФСЗ ДФУ. Якщо невизначеність присвоєного значення РСЗ відповідає вимозі (1), її можна не враховувати під час оцінювання значення Δ_L . Можливі інші науково обґрунтовані підходи. ▲

ПРОЕКТ