

УДК 543.544.615.01

Леонтьев Д.А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

## Создание национальной системы стандартных образцов лекарственных средств в Украине

Рассмотрены проблемы создания системы фармацевтических стандартных образцов (СО) в Украине. Наиболее важной задачей являлось создание системы официальных — фармакопейных СО. Это потребовало разработки теоретической базы аттестации СО, разработки требований к максимально допустимой неопределенности результатов анализа для основных фармацевтических испытаний и тестов (что, в частности, определяет требования к аттестации СО), разработки процедур аттестации СО и системы документации. Разработанные подходы были успешно применены для создания системы локальных (вторичных) СО фармацевтических предприятий, для аттестации СО для проведения Программ профессионального тестирования лабораторий, СО для проведения валидации, СО для квалификации оборудования. В настоящее время Украина является единственной из стран СНГ, в которой все виды фармацевтических СО являются национальными. ФСО ГФУ широко используются большинством стран СНГ, производителями ЛС, контролирующими лабораториями, а также в предрегистрационных исследованиях.

Стандартные образцы (СО) играют ключевую роль в обеспечении качества на протяжении всего «жизненного цикла» лекарственного средства (ЛС) — начиная от его разработки, и заканчивая контролем качества ЛС на рынке страны. В соответствии с современными требованиями в фармации используются следующие виды СО [1]:

### СО, используемые непосредственно для проведения анализа ЛС:

- официальные (отраслевые) СО — фармакопейные СО (ФСО). Используются для проведения официальных анализов и для аттестации вторичных (рабочих) СО;
- рабочие СО — СО предприятия. Калибруются по ФСО и используются только для рутинных анализов в пределах предприятия.

### СО, используемые для обеспечения качества результатов анализа:

- тестовые образцы (ТО) — для проведения программ профессионального тестирования лабораторий (ППТ).
- СО, используемые для проведения валидации — для прямых методов анализа, которые не предусматривают использование СО в рутинном анализе (титриметрия, рефрактометрия и др.).
- внутрилабораторные образцы контроля качества работы лаборатории (используются для периодического внутрилабораторного тестирования как элемент системы обеспечения качества результатов анализа).
- образцы контроля качества результатов анализа (используются в рутинном анализе);
- СО для квалификации оборудования.

Система фармацевтических СО, принятая в СССР [2], существенно отличалась от таковой в странах, где действуют правила Надле-

жащей производственной практики (GMP). Кроме того, на момент распада СССР система фармацевтических СО в Украине отсутствовала. Для некоторых СО материал для аттестации нарабатывался в Украине отделом фитохимии и стандартизации ВНИИХТЛС (ГНЦЛС) в 1972-1989 гг. (например, для СО сердечных гликозидов, антрахинонов, фурукумаринов, алкалоидов и др.).

Украина в сфере фармации взяла курс на гармонизацию с Европейским сообществом. Это потребовало создания системы фармацевтических стандартных образцов, отвечающей требованиям GMP и практике передовых фармакопей мира.

### 1. Создание системы фармакопейных СО ГФУ

Первоочередным и наиболее важным шагом являлось создание системы официальных фармацевтических СО — СО Государственной Фармакопеи Украины (ФСО ГФУ). Для ее создания требовалось решение следующих вопросов.

1. Разработка теоретической базы аттестации фармацевтических стандартных образцов.

2. Разработка требований к максимально допустимой неопределенности результатов анализа для основных фармацевтических испытаний и тестов, что определяет требования к аттестации СО, которые используются в данных испытаниях/тестах.

3. Разработка процедур аттестации ФСО.

4. Разработка системы документации и системы качества, процедур отпуска и системы поддержания ФСО ГФУ.

5. Аттестация и распространение конкретных ФСО ГФУ для обеспечения контроля качества ЛС.

### 1.1. Создание теоретической базы аттестации СО

Основным инструментом создания теоретической базы аттестации фармацевтических СО в Украине послужило обоснование и затем систематическое применение принципа незначимости [3].

*Доверительный интервал ( $\Delta_2$ ) является значимым на уровне  $P\%$  (т.е. незначимым на уровне  $(100 - P)\%$ ) по сравнению с доверительным интервалом ( $\Delta_1$ ), если суммарный доверительный интервал вырастает не более, чем на  $P\%$ , т.е. выполняется следующее условие:*

$$\sqrt{\Delta_1^2 + \Delta_2^2} \leq \left[ \frac{100 + P}{100} \right] \times \Delta_1. \quad (1)$$

Для  $P = 5\%$  (уровень вероятности, принятый в аналитической химии) получим:

$$\Delta_2 \leq 0.32 \times \Delta_1. \quad (2)$$

Данное соотношение, как эмпирическое, достаточно широко применялось и ранее в аналитической химии. Новизной данного подхода является то, что он дал теоретическое обоснование уравнения (2) и обобщил его на любой уровень значимости.

Использование принципа незначимости позволило разработать критерии аттестации фармацевтических СО. В соответствии с принципом незначимости, для неопределенности аттестованного значения ( $\Delta_{RS}$ ) должно выполняться соотношение [4]:

$$\Delta_{RS} \leq 0.32 \times \Delta_{MAX}. \quad (3)$$

Разработанные критерии позволили разработать процедуры аттестации СО, обеспечивающие соответствие качества СО своему предназначению.

Систематическое применение принципа незначимости позволило также выработать требования к результатам анализа, сформулировать критерии пригодности аналитического оборудования для фармацевтического анализа. В настоящее время данный принцип применяется также при проведении межлабораторного тестирования, при валидации аналитических методик и технологических процессов [5, 6, 7, 8].

### 1.2. Разработка требований к максимально допустимой неопределенности результатов анализа для основных фармацевтических испытаний и тестов

В фармацевтическом анализе отсутствовали какие-либо установленные требования к неопределенности результатов анализа ( $\Delta_{MAX}$ ) для основных фармацевтических испытаний.

#### 1.2.1. Разработка требований к $\Delta_{MAX}$ для испытания Количественное определение

**Субстанции.** ЕФ был предложен подход, который можно назвать «подтверждающим» [9, 10]. Для современных синтетических субстанций, содержание примесей в которых мало и контролируется в отдельных тестах, количественное определение превратилось, фактически, в подтверждение подлинности. В этом случае, допуски содержания и представляют собой предельно допустимую неопределенность анализа, и задача количественного определения — это лишь подтверждение, что истинное содержание основного вещества значимо не отличается от 100 %. Это означает, что максимально допустимая неопределенность результатов анализа равна превышению верхнего предела содержания над 100 %:

$$\Delta_{MAX} = B, \quad (4)$$

где:

$B$  — превышение верхнего предела содержания над 100 %.

#### **Готовые лекарственные средства (ГЛС).**

Для ГЛС фактическое содержание аналита может как превышать 100 % от номинального содержания, так и быть сколь угодно ниже его. Поэтому для ГЛС нами разработан подход, названный «доказывающим» [11]. Допуски содержания рассматриваются как интервал, в пределах которого (с заданной вероятностью) находится истинное содержание определяемого компонента (для кондиционного ЛС). Для симметричных допусков содержания ( $\pm B, \%$ ) и вероятности 95 %, учитывая принцип незначимости, получим:

$$\Delta_{MAX} \leq 0.32 \times B; \quad B = \frac{B_H - B_L}{2}, \quad (5)$$

где:

$B_H$  — верхний допуск содержания в соответствии со спецификацией;

$B_L$  — нижний допуск содержания в соответствии со спецификацией

#### 1.2.2. Тесты «Однородность содержания действующего вещества в единице дозированной лекарственной средства» и «Растворение» для твердых дозированных форм» [12]

Данные испытания являются сугубо фармацевтическими. Условия их проведения жестко регламентированы Фармакопеей. Оба испытания являются многостадийными: в случае получения «сомнительного» результата испытание проводится на дополнительных единицах ГЛС, и оценивается результат анализа расши-

ренной выборки. Испытание *Однородность* содержания контролирует размах варьирования в единицах дозированного ГЛС; испытание *Растворение* контролирует степень высвобождения действующего вещества в стандартизованных условиях растворения. Результаты анализа выражаются в процентах от номинального содержания.

**Однородность содержания.** Предназначенные испытания - с использованием статистики Фишера по результатам анализа выборки (10 — минимальная достаточно надежная выборка, 30 — очень представительная выборка) подтвердить, что для всей произведенной серии  $RSD \leq 10 \%$ .

Если при анализе один раз получили положительный результат, то это не гарантирует, что при повторном испытании будет получен то же положительный результат (т.е. в контрольной лаборатории препарат могут забраковать).

Можно рассчитать, какими должны быть *RSD* на каждом этапе, чтобы требования теста выполнялись всегда с вероятностью  $\geq 0.95 \%$  («гарантирующие»  $RSD_{\text{гар}}$ ), используя правило умножения вероятностей.

**Стадия I.** Если  $p$  — необходимая доля единиц ЛС, содержание в которых должно находиться в пределах (85-115) % от номинального значения, то должно выполняться соотношение  $p^{10} \geq 0.95$ , откуда  $p \geq 0.995$ . Такая вероятность соответствует коэффициенту Стьюдента  $t(99.5\%, 9) \geq 3.69$ , откуда  $RSD_{\text{гар}}(10) \leq 15/3.69 = 4.07 \%$ .

**Стадия II.** Аналогично, должно быть  $p^{20} \geq 0.95$ . Отсюда  $p \geq 0.9974$ . Это соответствует коэффициенту Стьюдента  $t(99.74\%, 29) \geq 3.31$ , откуда  $RSD_{\text{гар}}(30) \leq 15/3.31 = 4.53 \%$ .

Используя двухстороннее распределение Стьюдента ( $t_{95\%,9} = 2.262$ ,  $t_{95\%,29} = 2.045$ ) и «гарантирующие» *RSD*, получим, что полуширины доверительных интервалов, в которых находятся 95 % индивидуальных содержаний в единицах дозированного ЛС, должны быть равны:

**Стадия I:**  $4.07 \times 2.262 = 9.21 \%$ .

**Стадия II:**  $4.53 \times 2.045 = 9.26 \%$ , т.е. то же самое.

В соответствии с принципом незначимости:

$$\Delta_{As} = 0.32 \times 9.2 = 3.0 \%. \quad (6)$$

**Растворение.** Требования к тесту «Растворение» тесно связаны с требованиями к тесту «Однородность содержания», поскольку допустимое превышение над 100 % от номинального содержания (+ 15 %) может происходить только за счет превышения содержания анализируемого вещества в данной единице ГЛС. Требования к испытанию «Растворение» являются

менее жесткими за счет дополнительной (к неоднородности содержания) неоднородности растворения. При степени растворения, равной 100 %, требования к тесту «Растворение» должны автоматически переходить в требования теста «Однородность дозирования». Поэтому целесообразно установить требования к неопределенности методики анализа при проведении теста «Растворение» такими же, как и при проведении теста «Однородность содержания» (формула 6).

### 1.3. Разработка процедур аттестации ФСО

Информация об аттестации фармацевтических СО (прежде всего, теоретические принципы) является закрытой. Четко сформулированные требования к аттестации фармацевтических стандартных образцов отсутствуют. Имеются только общие рекомендации по аттестации СО, не учитывающие специфику фармацевтических СО [13, 14]. В то же время процедуры аттестации, документация и использование фармацевтических СО [15] существенно отличаются от таковых в других отраслях [16]. Используемые подходы других Фармакопей (например, широкое использование межлабораторного эксперимента [17]) также не могут быть автоматически перенесены в условия Украины.

Это потребовало разработки процедур аттестации ФСО, отвечающих современным требованиям, и учитывающие специфику Украины.

**Присвоение аттестованного значения.** В соответствии с подходами ЕФ [15] и ВОЗ [17], при присвоении аттестованного значения должен проверяться «баланс»: найденное содержание прямым методом ( $X_{\text{Att}}$ ) должно «стыковаться» с найденным содержанием примесей ( $\Sigma Imp$ ):

$$X_{\text{Att}} = 100 - \Sigma Imp. \quad (7)$$

Данное соотношение всегда выполняется с некоторой погрешностью. Без установления требований к данной погрешности, которая является приемлемой, «баланс» вообще теряет смысл.

В соответствии с разработанными критериями были развиты следующие подходы [18]:

- аттестованное значение для ФСО ГФУ устанавливаются двумя методами: прямым методом (обычно титрование) и вычитанием найденного содержания примесей из 100 %;
- для содержания, найденного наименее точным методом (обычно прямой метод), из экспериментальных данных рассчитывают неопределенность аттестованного значения ( $\Delta_{\text{Att}}$ ).

Для полученных результатов должны выполняться соотношения:

$$\Delta_{Att} \leq \Delta_{RS}; \quad |(X_{Att} + \sum Imp) - 100\%| \leq \Delta_{RS} \quad (8)$$

Это позволило контролировать качество аттестации ФСО исходя из его предназначения.

**Изучение однородности СО.** Имелись следующие проблемы.

- В бывшем СССР и Украине имелись рекомендации по контролю неоднородности только для нерасфасованного материала (ГОСТ [19], ОМУ [20]). Изучение неоднородности для расфасованных единиц СО является основным и обязательным элементом в соответствии с рекомендациями ISO [14]. Однако рекомендации ISO носят слишком общий характер.
- Требования к допустимой неоднородности СО должны быть согласованы с  $\Delta_{MAX}$ .
- Описанные подходы предполагали выделение варьирования, связанного с неоднородностью (с использованием дисперсионного анализа). Это приводило к неприемлемо большому минимальному числу анализируемых образцов (до 90 образцов!).
- К фармацевтическим СО предъявляются очень жесткие метрологические требования. Выделение варьирования, связанного с неоднородностью, может быть практически невозможно (т.е. найденное варьирование будет обусловлено не неоднородностью, а погрешностями пробоподготовки). Для фармацевтических СО необходимо использовать иные подходы.

Была разработана процедура [21], основные моменты которой отмечены ниже.

- Неоднородность изучают для расфасованных единиц СО.
- Максимально допустимая неоднородность выражается как доверительный интервал для индивидуального содержания аттестуемого вещества в единице СО ( $\Delta_{Unit}$ ), который должен быть незначим по сравнению с  $\Delta_{RS}$ :

$$\Delta_{Unit} \leq 0.32 \times \max \Delta_{RS}. \quad (9)$$

- Оценивается только практическая незначимость для неоднородности. Характеристика неоднородности ( $\Delta_{Unif}$ ) включает в себя и неопределенность анализа, и варьирование, связанное собственно с неоднородностью. Если эта суммарная характеристика приемлема, то и требования к неоднородности выполняются.

Использование данного подхода позволило существенно уменьшить число анализируемых образцов (не менее 5). Отметим, что чем

меньше анализируется образцов, тем более жесткие требования предъявляются к результатам анализа.

**Изучение стабильности СО.** Введение в действие СО невозможно без изучения его стабильности. Наиболее надежным подходом является прогнозирование по результатам изучения стабильности в предписанных условиях хранения [22]. Однако даже для такого случая прогнозируемый срок годности не должен превышать половины от изученного экспериментально. Это означает, что СО со сроком годности 1 год может быть введен в действие только через полгода после выяснения потребности в нем. Это делает практически невозможной аттестацию новых ФСО ГФУ по заявкам, а оставляет возможность только аттестации новых ФСО для прогнозируемого спроса в будущем, что гораздо менее эффективно.

Исходя из разработанных критериев аттестации СО был разработан подход оценки стабильности на основании априорной информации о стабильности материала для аттестации [21], а именно:

- исходя из данных о максимально допустимом содержании примесей в материале для аттестации (обычно это фармацевтическая субстанция);
- исходя из данных о сроке годности материала для аттестации.

При изучении срока годности различают два случая, зависящие от выполнения соотношения:

$$\sum X_{i,MAX} \leq \Delta_{CO}, \quad (10)$$

где:

$\sum X_{i,MAX}$  — суммарное максимально допустимое, в соответствии со спецификациями на материал для аттестации, содержание примесей, в процентах.

1. Соотношение выполняется. Срок годности принимается равным сроку годности материала для аттестации.

2. Соотношение не выполняется. Срок годности необходимо устанавливать, независимо от срока годности субстанции.

#### 1.4. Разработка системы документации и системы качества, процедур отпуска и системы поддержания ФСО ГФУ

Ведущие Фармакопее проводят аттестацию ФСО в соответствии с системой качества [15]. При этом ISO признается специфика ФСО по сравнению с другими отраслями. Это потребовало разработки соответствующей системы качества для всех процедур, связанных с аттестацией ФСО ГФУ.

Наряду с общелабораторными, были разработаны и документированы следующие специфические для аттестации СО процедуры:

- выбор материала для аттестации;
- процедуры подготовки материала для аттестации;
- достижение требуемой степени однородности стандартного образца;
- оценку стабильности стандартного образца; включая текущую оценку стабильности, если это необходимо;
- процедуры, гарантирующие определение характеристик образца;
- реализация прослеживаемости измерений;
- сопроводительная документация к ФСО ГФУ;
- утверждение и введение в действие ФСО ГФУ;
- организация хранения;
- организации идентификации, маркировки и упаковки, процедуры доставки и обслуживания потребителей.

Разработана и введена в действие система документации:

- Руководство по качеству (I уровень)
- Стандарты предприятия — СТП (II уровень),
- Документируемые процедуры системы качества — СРМ, положение о группах Отдела, должностные инструкции (III уровень),
- Другие документы системы качества — отчеты по аттестации СО, протоколы испытаний, аналитические, регистрационные журналы и электронные базы и др. (IV уровень).

На настоящий момент группа ФСО и валидации отдела Государственной Фармакопеи Украины Фармакопейного центра аттестована как измерительная лаборатория.

### 1.5. Основные итоги создания системы ФСО ГФУ в Украине.

На настоящий момент номенклатура ФСО ГФУ составляет около 500 наименований [23]. Это более, чем в Фармакопее ВОЗ, и близко к Фармакопее Британии (Фармакопея США — 2600 наименований).

ФСО ГФУ в настоящий момент используются в большинстве стран СНГ производителями ЛС, контролирующими лабораториями, а также в предрегистрационных исследованиях.

Основные направления аттестации ФСО ГФУ:

- для Количественного определения в субстанциях/ГЛС (для химических, микробиологических и биологических методов анализа),

для Идентификации и других показателей качества;

- как примеси действующих веществ (в основном специально синтезированные);
- как растительные маркеры, наработанные Фармакопейным центром из растительного сырья;
- как стандартизованные растительные экстракты (позволяют использовать один суммарный ФСО вместо нескольких индивидуальных растительных маркеров);
- для замещения ФСО, которые использовались в СССР (в основном растительные);
- для проверки пригодности аналитической системы;
- для другого применения (например, стандарт мутности, используемый для визуальной оценки мутности бактериальных взвесей);
- для квалификации аналитического оборудования (фармацевтические испытания/тесты);
- для внутрिलाбораторного контроля качества результатов измерения.

### 2. Создание системы РСО фармацевтических предприятий.

В СССР была принята принципиально иная система фармацевтических СО [2]:

- при наличии фармакопейного СО не допускалось использование СО любого другого статуса;
- все другие локальные СО лаборатория аттестовала как первичные (в основном по результатам титрования).

Это потребовало разработки современной системы аттестации локальных СО путем калибровки по официальным фармацевтическим СО [16].

Разработанные принципы аттестации ФСО ГФУ были применены к аттестации РСО. Необходимо отметить следующие особенности аттестации РСО.

- Аттестация РСО принципиально отличается от проведения контроля качества ЛС на соответствие спецификациям. Требования к неопределенности результата аттестации РСО (т.е. к аттестованному значению) в 3.2 раза жестче (см. соотношения 3 и 6).
- Аттестация РСО принципиально отличается от аттестации ФСО. Обычно для ФСО содержание устанавливается титрованием (один из наиболее точных методов анализа). Поскольку содержание примесей обычно достаточно низкое, то погрешность определения их содержания мало влияет на неопределенность аттестованного значения ФСО.

— В отличие от ФСО, РСО являются вторичными СО и аттестуются по ФСО в условиях той методики, в которой предполагается использование РСО. Основными методами аттестации РСО являются хроматография и спектрофотометрия. Для данных методов гораздо сложнее достичь столь низкой неопределенности результатов, которую может обеспечить титрование.

Создание системы РСО потребовало разработки процедур аттестации РСО и системы документации [24]. Для аттестации потребовалось использовать специальные аналитические приемы:

- разведения в случае необходимости выполняются весовым методом;
- анализируется не менее 2 параллельных навесок (проб);
- навески, разведения и число параллельных измерений оптимизируются таким образом, чтобы обеспечить выполнение требований к неопределенности аттестованного значения;
- при аттестации РСО используется также систематический контроль результатов анализа;
- проверка различия результатов анализа для двух параллельных растворов (не должно превышать максимально допустимую прогнозируемую неопределенность);
- проверка однородности для результатов параллельных измерений;
- проверка равноточности измерений для всех растворов;
- проверка отсутствия дрейфа.

На основе наших исследований в Украине на нескольких крупнейших фармацевтических предприятиях внедрена полноценная система аттестации, отвечающая требованиям GMP (более 10 предприятий)

### 3. Тестовые образцы для проведения ППТ

Участие лабораторий в программах профессионального тестирования является обязательным элементом обеспечения качества результатов анализа для любых аналитических лабораторий, в том числе и фармацевтических [24, 25]. Проведение ППТ требует использования специальных СО — ТО. ТО следует рассматривать как ЛС, которое анализирует лаборатория [26]. При этом ТО во многом подобны СО — для них необходимо присваивать аттестованное значение (приписное значение), изучать однородность и стабильность.

Разработанные подходы были успешно использованы при аттестации ТО для проведения

ППТ. Была предложена принципиально новая модель как аттестации ТО, так и оценки результатов участников:

- в соответствии с принципом незначимости неопределенность аттестованного значения ( $\Delta_{ТО}$ ) должна быть незначима по сравнению с требованиями к неопределенности результатов анализа:

$$\Delta_{ТО}(\%) \leq 0.32 \times \Delta_{AS} \quad (11)$$

- результаты участников являются удовлетворительными, если полученный результат анализа ( $X_i$ ) отклоняется от аттестованного значения ТО ( $X_{Att}$ ) не более, чем на максимально допустимую неопределенность результата анализа:

$$|X_i - X_{Att}| \leq \Delta_{AS} \quad (12)$$

Фармакопейный центр с 2003 года входит в число организаторов Украинской ППТ «Фарма-Тест» (тестирование проводится ежегодно). В конце 2007 года Фармакопейный Центр получил статус официального координатора от Госстандарта [28]. В различных раундах ППТ принимали участие лаборатории контроля качества лекарственных средств Украины, стран СНГ, а также стран Европейского сообщества.

### 4. Аттестация грубых СО для обеспечения качества результатов анализа

**СО для проведения валидации.** Для проведения валидации необходимо использовать только СО с известными характеристиками, подтвержденными документально. Необходимая степень чистоты СО определяется теми задачами, для решения которых используются данные СО [3]. Имеется потребность в СО для валидации прямых методов анализа, которые не предусматривают использование СО в рутинном анализе (титриметрия и др.). К аттестации данных СО применен тот же подход, что и для ФСО ГФУ:

- вычитание найденного содержания примесей из 100 %;
- оценка влияния примесей на аттестованное значение;
- определение количественного содержания основного вещества прямым методом;
- сведение «материального баланса» для найденного содержания примесей и основного вещества на основании критериев приемлемости.

Необходимо отметить, что данные СО может аттестовать лаборатория, которая проводит валидацию. Возможно привлечение контрактной лаборатории для аттестации таких СО. По заявкам фармацевтических предприятий Фармакопейным центром аттестовано более 10 СО для

проведения валидации методик (титрование, рефрактометрия, определение вязкости).

**Образцы контроля качества работы лабораторий.** Одним из перспективных направлений является аттестация ТО для оценки качества работы лабораторий не просто по методу анализа, а по фармако-технологическому тесту или фармацевтическому испытанию в целом. Это позволяет оценить работу всей «аналитической системы» (состояние аналитического оборудования, уровень обучения персонала, качество реактивов и др.).

С учетом фармакопейных требований разработаны тесты и необходимые для них тестовые образцы:

Испытание/тест	Аналитическая система
Количественное определение методом УФ-спектрофотометрии	Мерная посуда, весы, спектрофотометр
Количественное определение методом кислотно-основного титрования	Мерная посуда
Сопутствующие примеси методом ТСХ	Мерная посуда, УФ-лампа для проявления

**СО для квалификации оборудования.** Оценка корректности работы аналитического оборудования исходя из фармакопейных требований в некоторых случаях требует его оценки непосредственно в условиях проведения испытания. При этом получаемые характеристики в условиях, используемых для калибровки оборудования, могут отличаться от таковых, получаемых в условиях проведения анализа. Например, при определении температуры плавления открытым капиллярным методом для калибровки прибора и для проведения анализа лекарственных средств используются различные скорости нагрева. Как следствие этого, полученные значения/диапазоны температур плавления различаются для одного и того же вещества при различных режимах нагрева.

Для верификации корректности определения температуры плавления фармакопейным методом были аттестованы СО, используемых для различных температур плавления. Ведутся работы по аттестации СО для верификации других фармакопейных тестов.

**Выводы**

В настоящее время Украина является единственной из стран СНГ, в которой все виды фармацевтических СО являются национальными.

В настоящее время ФСО ГФУ широко используются большинством стран СНГ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Леонтьев Д.А. Фармацевтические стандартные образцы / Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества ЛС / Под ред. чл. - корр. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ. — 2012. — Т. 3.
2. Стандартные образцы // Государственная Фармакопея СССР: Вып 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. — С. 60.
3. 2.2.N.2. Валидация аналитических методик и испытаний // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. — Харків:PIPEГ, 2001. - Доповнення 2. - С. 85-100; Доповнення 4. - С. 27.
4. Стандартизація хроматографічного аналізу лікарських засобів. Сообщение 3. Применение стандартов в высокоэффективной жидкостной хроматографии / Д.А. Леонтьев, А.И. Гризодуб, М.Г. Левин, В.П. Георгиевский // Фармаком. - 1996. - № 3. - С. 12-22.
5. Гризодуб А.И. Применение спектрофотометрии в видимой и УФ областях спектра в контроле качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: В 3 т. / Под ред. чл.-корр. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2012. — Т. 1.
6. Стандартизація хроматографічного аналізу лікарських засобів. Сообщение 1. Метрологічні аспекти застосування високопродуктивної жидкостної хроматографії / А.И. Гризодуб, М.Г. Левин, Д.А. Леонтьев, В.П. Георгиевский // Фармаком. - 1995. - № 7. - С. 8-19.
7. Результаты третьего раунда программы профессионального тестирования лабораторий «фарма-тест» в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины / С.В. Сур, Н.Н. Архипова, Н.Н. Зволинская, Д.А. Леонтьев // Вісник фармакології та фармації. - 2003. - № 7/8. - С.45-56.
8. Стандартизована процедура валидації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту / О.І. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко, Ю.В. Підпруджников // Фармаком. — 2004. - № 3. - С. 3-17.
9. Daas A.G.J. Content limits in the European Pharmacopoeia / A.G.J. Daas, J.H.McB Miller // Pharmeuropa. — 1997. - Vol. 9, № 1. - P. 148-156.
10. Daas A.G.J. Content limits in the European Pharmacopoeia / A.G.J. Daas, J.H.McB Miller // Pharmeuropa. — 1998. - Vol. 10, № 1. - P. 137-146.
11. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества ЛС: В 3 т. / Под ред. чл.-корр. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2012. — Т. 3.
12. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» хроматографическими методами при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин, Н.М. Асмолова, Е.В. Вырова // Журн. органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. — Том 2. - Випуск 1 (5). — С. 24-34.
13. ГОСТ 8.315-97. Межгосударственный стандарт. - Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. - Минск.
14. ISO Guide 35:1989 (E): Certification of Reference materials — General and Statistical Principles.
15. 5.12. Стандартні зразки // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: PIPEГ, 2001. - Доповнення 1. — 2004. — С. 187-214.
16. ISO Guide 34:2000(E): General requirements for the competence of reference material producers.

17. Reference substances and Infrared reference spectra for pharmacopoeial analysis // WHO Technical Report Series. - 1999. - № 885.
18. Леонтьев Д.А. Проблемы гармонизации системы фармакопейных стандартных образцов в Украине с Европейским сообществом / Д.А. Леонтьев, А.И. Гризодуб // Фармация Казахстана. — 2003. - № 4. - С. 27-34.
19. ГОСТ 8.531-85. Однородность стандартных образцов состава дисперсных материалов. Методика выполнения измерений. - М.: Издательство стандартов, 1985.
20. ОМУ 64-102-85. Оценка однородности материала стандартных образцов лекарственных веществ. Общие требования. - М.: Министерство медицинской промышленности, 1985.
21. Аттестация фармацевтических стандартных образцов: изучение однородности / Д.А. Леонтьев, А.И. Гризодуб, М.Г. Левин, Т.Н. Доценко // Фармаком. — 2002. - № 3. - С. 104-116.
22. МИ 1952-88. Рекомендация. ГСИ. Стабильность стандартных образцов и материалов. Методика оценки. - Свердловск, 1989.
23. <http://www.sphu.org/>
24. Аттестация стандартных образцов. Сообщение 1. Аттестация вторичных стандартных образцов для количественного хроматографического анализа лекарственных средств / А.И. Гризодуб, М.Г. Левин, Д.А. Леонтьев, Е.В. Вырова, Доценко Т.Н., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 1999. - № 2. - С. 46-51.
25. Thompson M. International Harmonized Protocol for Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories / M. Thompson M., R. Wood // Journal of AOAC International. - 1993. - N 4 (76). - P. 926-940.
26. Сур С.В. Створення системи професійного тестування лабораторій в системі державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України / С.В. Сур, Н.М. Архіпова, Н.М. Зволінська // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. Збірник наукових статей ЗДМУ. - 2003.- Вип. X. - С. 102-105.
27. Результаты третьего раунда программы профессионального тестирования лабораторий «Фарма-тест» в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины / С.В. Сур, Н.Н. Архипова, Н.Н. Зволінская Н.Н. // Провизор. - 2003. - № 12. - С. 29-33.
28. Украинский метрологический журнал. — 2008. - №1. - С. 71-72.

#### Резюме

Леонтьев Д.А.

#### Створення національної системи стандартних зразків лікарських засобів в Україні

Розглянуто проблеми створення системи фармацевтичних стандартних зразків (СЗ) в Україні. Найбільш важливим

завданням було створення системи офіційних — фармакопейних СЗ. Це потребувало розробки теоретичної бази атестації СЗ, розробки вимог до максимально допустимої невизначеності результатів аналізу для основних фармацевтичних випробувань і тестів (що, зокрема, визначає вимоги до атестації СЗ), розробки процедур атестації СЗ і системи документації. Розроблені підходи були успішно застосовані для створення системи локальних (вторинних) СЗ фармацевтичних підприємств, для атестації СЗ для проведення Програм професійного тестування лабораторій, СЗ для проведення валідації, СЗ для кваліфікації обладнання. У даний час Україна є єдиною із країн СНД, в якій усі види фармацевтичних СЗ є національними. ФСЗ ДФУ широко використовуються більшістю країн СНД, виробниками ЛС, контролюючими лабораторіями, а також у передреєстраційних дослідженнях.

#### Summary

Leontiev D.A.

#### Development of a national system of standard samples of drugs in Ukraine

Matter of the development of a system of pharmaceutical reference samples (RS) in Ukraine was studied. The most important task was to create a formal system of pharmacopoeial RS. This required the development of theoretical bases of the assessment of RS, the development of requirements to the maximum acceptable uncertainty of data of an analysis for the major pharmaceutical trials and tests (which, *i. a.*, defines the requirements for the attestation of RS), the development of the attestation procedures for RS and system documentation. Developed approaches have been successfully applied to a system of local (secondary) RS of pharmaceutical companies, to the attestation of RS for the Programs for proficiency testing of laboratories, to the validation and to the equipment qualification. It was shown that in the present Ukraine was the only UIC countries in which all kinds of pharmaceutical RS were national. Currently, PSS of the SPU were widely used by most drug manufacturers of UIC countries, control laboratories, as well as in pre-registration studies.

*Леонтьев Дмитрий Анатольевич* (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Работает в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (1993). Руководитель группы «Валидация методик, стандартные образцы и метрология» отдела ГФУ. К.фарм.н. (1997). Зам. директора ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» по науке (2005).