

# **Стандартизация лекарственных средств**

# Стандартизация

деятельность по установлению правил и характеристик в целях их добровольного многократного использования, направленная на достижение упорядоченности в сферах производства и обращения продукции и повышение конкурентоспособности.

Стандартизация в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) направлена на обеспечение гарантий качества стандартизируемого объекта, в число которых входят продукция (сырье и материалы, готовые ЛС и др.) услуги, процессы.

# Стандартизация применительно к сфере обращения ЛС

процесс установления и применения стандартов, которые содержат комплекс норм, правил, требований к объекту стандартизации, включая все лекарственные препараты, в том числе гомеопатические, парафармацевтическую продукцию, услуги и процессы в сфере обращения ЛС, гарантируя их качество.

# Цель стандартизации в сфере лекарственного обращения

защита потребителей и государства по вопросам качества фармацевтической продукции, процессов ее производства, продвижения, хранения, уничтожения и др.

Таким образом, стандартизация направлена на обеспечение фармакологической, экологической, технологической безопасности, рациональное использование ресурсов.

# Принципы, реализуемые при проведении стандартизации:

1. Добровольное использование стандартов и обеспечения условий для их единообразного применения.

2. Использование международного стандарта как основы разработки национального стандарта, за исключением случаев, когда соответствие требований международных стандартов невозможно вследствие несоответствия их требований климатическим и географическим особенностям РФ или техническим (технологическим) особенностям. В частности, в проектах общих фармакопейных статей для Государственной фармакопеи XII учтены современные требования зарубежных фармакопей.

## **Принципы, реализуемые при проведении стандартизации:**

3. Недопустимость создания препятствий производству и обращению продукции, выполнению работ и оказанию услуг в большей степени, чем это минимально необходимо для выполнения целей стандартизации.

4. Сбалансированность интересов сторон, разрабатывающих, предоставляющих и потребляющих продукцию (услугу). Данный принцип означает, что участники работы по стандартизации, исходя из возможностей изготовителя продукции и исполнителя услуги, с одной стороны, и требований потребителя – с другой, должны найти консенсус, который понимается как общее согласие. Иными словами: отсутствие возражений по существенным вопросам у большинства заинтересованных сторон, стремление учесть мнение всех сторон и сблизить несовпадающие точки зрения.

5. Системность стандартизации, предусматривающий рассмотрение объекта стандартизации как части более сложной системы.

## **Принципы, реализуемые при проведении стандартизации:**

6. Динамичность и опережающее развитие стандарта – документа, устанавливающего характеристики продукции и процессов ее производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, а также правила их осуществления. Динамичность обеспечивается периодическим пересмотром нормативных документов, внесением в них изменений или отменой. Опережающему развитию способствует внесение в стандарт перспективных требований в отношении продуктов, процессов, методов их контроля, показателей качества и др.

7. Эффективность стандартизации, выражающаяся в экономическом или социальном эффекте.

8. Гармонизация стандартов с требованиями технических регламентов.

9. Четкость и однозначность формулировок положений стандарта.

10. Комплексность стандартизации взаимосвязанных объектов.

11. Объективность проверки требований.

# Этапы процедуры стандартизации

1. Выбор объектов стандартизации.
2. Описание объекта с учетом основных требований, т.е. его моделирование.
3. Оптимизация модели с точки зрения унификации объекта с использованием методов систематизации, типизации, симплификации (выявление нецелесообразных объектов) и др.
4. Стандартизация модели – разработка нормативного документа (НД) на базе унифицированной модели.

Таким образом, итоговым документом стандартизации является *нормативный документ*, устанавливающий правила, общие принципы или характеристики различных видов деятельности или их результатов.

Термин «*Нормативный документ*» является родовым и охватывает такие понятия, как стандарты и иные НД по стандартизации: правила, рекомендации, кодексы установившейся практики, общероссийские классификаторы.

Стандартом называют эталон или образец, принимаемый за исходный, для сопоставления с ним других аналогичных объектов. Стандарт как НД устанавливает комплекс норм и требований к объекту стандартизации. Применение стандартов способствует улучшению качества продукции.

Стандарт – документ, в котором в целях добровольно многократного использования устанавливаются характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов, производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг. Стандарт может содержать требования к терминологии, символике, упаковке, маркировке или этикеткам и правилам их нанесения.

# **Классификация стандартов в зависимости от сферы действия**

1. международный, принятый международной организацией.

2. национальный, утвержденный национальным органом РФ по стандартизации.

3. государственный (отраслевой), введенный в действие органом государственной исполнительной власти. Например, государственные образовательные стандарты являются областью компетенции Министерства образования РФ.

4. стандарт предприятия.

# Стандарт качества лекарственного средства

— нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества ЛС, утверждаемый отраслевым министерством.

# Стандарты качества лекарственных средств

Положения стандартов являются обязательными для организаций-разработчиков и предприятий-производителей ЛС независимо от их ведомственной принадлежности, юридического статуса и форм собственности, а также для организаций и учреждений, осуществляющих экспертизу стандартов качества ЛС.

# **Стандарт не распространяется на процессы разработки и производства фармацевтической продукции:**

- из крови и ее заменителей, используемой для трансфузиологии;
- из сырья животного происхождения, используемого только для приготовления продуктов, подлежащих дальнейшей промышленной переработке для приготовления ЛС;
- зарубежного производства;
- изготовленной в аптечных организациях.

**Стандарты качества, устанавливающие требования к ЛС, подразделяются на следующие категории:**

- Государственные стандарты качества ЛС (ГСКЛС);
- Фармакопейная статья предприятия (ФСП) на ЛС конкретного предприятия.

# Государственные стандарты качества

- общая фармакопейная статья (ОФС) - включает перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов анализа ЛС, требования к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам.
- фармакопейная статья (ФС). Разрабатывается для монокомпонентных ЛС по международным непатентованным наименованием (МНН) и содержит обязательный перечень показателей и методов контроля качества ЛС (с учетом его лекарственной формы), соответствующих требованиям ведущих зарубежных фармакопей.
- ОФС и ФС составляют Государственную фармакопею (ГФ).

**ГФ** – сборник государственных стандартов качества ЛС, имеющий законодательный характер.

**ГФ** основана на принципах отечественного здравоохранения и отражает современные достижения в области фармации, медицины, химии и других смежных наук. **ГФ** является составной частью комплексной системы обеспечения качества фармацевтической продукции, ее требования являются обязательными для всех предприятий и учреждений, занятых в сфере обращения ЛС, независимо от форм собственности и ведомственной подчиненности.

Одним из основополагающих стандартов данного уровня является *Международная фармакопея* (МФ), которая устанавливает приемлемые стандарты действенности, чистоты и качества фармацевтических продуктов, поступающих на международный рынок. МФ представляет собой альтернативу некоторым широко применимым национальным и региональным фармакопеям.

Ее основная цель – приспособиться к нуждам развивающихся стран, предлагая надежные стандарты качества на основе классических методик, тем самым обеспечивая государственные гарантии на ЛС.

Главными ориентирами развития отечественных государственных стандартов качества ЛС ЛРС являются *Европейская, Британская фармакопеи и Фармакопея США.*

# Фармакопейная статья предприятия (ФСП)

– стандарт качества на лекарственное средство под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия и прошедший регистрацию в установленном порядке.

ФСП, созданная организацией-разработчиком или предприятием–производителем применительно к своему производству, является объектом их авторского права.

ФСП содержит перечень показателей качества субстанции или лекарственного препарата, выпускаемого данным предприятием, с детальным изложением методов его оценки.

Таким образом, этот документ отражает конкретную технологию конкретного предприятия при изготовлении конкретной продукции, прошедшей экспертизу и государственную регистрацию.

Нормы, указанные в ФСП, могут быть значительно строже, но не ниже тех требований, которые предусмотрены в ОФС.

Стандарты предприятий могут отличаться от ФС использованием других альтернативных более экономичных, скоростных, автоматизированных или более точных методик анализа и испытаний; введением дополнительных характеристик; включением подробного описания отбора проб, что обеспечивает более высокий уровень стандартизации серийной продукции; использованием более узких допусков и лимитов для создания запаса прочности, снижения риска выхода результата за пределы допустимого из-за неоднородности серии или погрешности метода.

Срок действия ФСП устанавливается при ее утверждении с учетом уровня технологического процесса конкретного производства ЛС но не более чем на 5 лет.

Экспертизу всех создаваемых и пересматриваемых НД проводит *Фармакопейный комитет*. При необходимости по согласованию с предприятием-производителем для проведения экспериментальных проверок стандартов качества ЛС могут привлекаться профильные организации.

При экспертизе проверяют:

- научно-технический уровень проекта стандарта и его соответствие современным требованиям ГФ XI и ГФ XII издания;
- обоснованность перечня показателей качества;
- оптимальность значений норм качества и срока годности ЛС;
- точность и однозначность употребляемых терминов, определений, химической номенклатуры и единиц физических величин.

Неотъемлемой частью комплекта представляемой в Фармакопейный комитет документации является краткая схема синтеза ЛС с указанием растворителей используемых в процессе синтеза, а также на последней стадии получения и очистки.

ОФС, ФС и ФСП после утверждения регистрируются в организации, уполномоченной на это Минздравом России, с присвоением обозначения. Обозначения ОФС и ФС состоит из сокращенного наименования категории стандарта качества ЛС, индекса Минздрава России, регистрационного номера, присвоенному документу, и последних двух цифр года утверждения или пересмотра, разделенных между собой знаком «тире».

Обозначение ФСП дополнительно к перечисленным параметрам включает перед регистрационным номером документа указание четырехразрядного кода предприятия. Код предприятия присваивается при подаче заявки на утверждение первой ФСП.

Внесение изменений в стандарты качества ЛС всех категорий производится в случаях, когда повышение научного и/или технологического уровня позволяет улучшить качество ЛС или уточнить показатели качества.

Например ФС 42-000 056 – 01 расшифровывается так:

ФС - категория стандарта – фармакопейная статья;  
42 – индекс Минздрава России для обозначения документов по стандартизации;

000 056 – регистрационный номер документа;

01 – две последние цифры года утверждения (2001г).

# Методы стандартизации

Метод стандартизации – это прием или совокупность приемов, с помощью которых достигаются цели стандартизации.

Универсальный метод в области стандартизации продукции, процессов и услуг – это упорядочение объектов стандартизации посредством управления многообразия.

Упорядочение как универсальный метод состоит из отдельных методов: систематизации, селекции, симплификации, типизации и оптимизации.

# Систематизация объектов стандартизации

заключается в научно обоснованном, последовательном классифицировании и ранжировании совокупности конкретных объектов стандартизации. Примером результата работы по систематизации продукции может служить Общероссийский классификатор продукции (ОКП), который систематизирует всю товарную продукцию по отраслевой принадлежности в виде различных классификационных группировок и конкретных наименований продукции.

# Селекция и сиплификация объектов стандартизации

деятельность, заключающаяся в отборе и определении конкретных объектов, которые признаются целесообразными для дальнейшего производства и применения (например, экспертная оценка ЛП, которые должны быть включены в перечень ЖН и ВЛС). Процессы селекции и сиплификации осуществляются параллельно. Им предшествует классификация, ранжирование объектов, специальный анализ перспективности и сопоставления объектов с будущими потребностями.

**Типизация объектов стандартизации** – деятельность, по созданию типовых (образцовых) объектов, технологических правил, форм документации.

**Оптимизация объектов стандартизации** заключается в нахождении оптимальных главных параметров (параметры назначения), а также значений всех других показателей качества и экономичности. Оптимизация объектов стандартизации осуществляется путем применения специальных экономико-математических методов и моделей оптимизации. Цель оптимизации – достижение оптимальной степени упорядоченности и максимально возможной эффективности по выбранному критерию.

# Стандартные образцы

По назначению выделяют следующие виды образцов сравнения:

- образцы для оценки точности анализа – с помощью них судят о правильности, а иногда и о прецизионности анализа;
- градуировочные образцы используют при построении градуировочной характеристики;

СО в зависимости от цели применения подразделяются на группы:

1. Государственные стандартные образцы (ГСО);
2. Рабочие стандартные образцы (РСО);
3. Стандартные образцы веществ-свидетелей (СОВС).

ГСО – специально приготовленные соединения высокой степени чистоты, нормативные показатели качества которых отражены в ФС и соответствуют требованиям ВОЗ к данному СО. Они применяются для идентификации ЛВ методом ИК-спектроскопии, хроматографическими методами, определения специфических примесей и количественного определения лекарственных веществ (субстанций) методами ВЭЖХ, фотометрии и УФ-спектрофотометрии. Чаще всего используются при оценке качества лекарственных веществ-субстанций.

РСО – серийные лекарственные вещества, соответствующие фармакопейным требованиям. Они предназначены для определения лекарственных веществ физико-химическими методами в лекарственных формах, при этом СО в расчетах количественного содержания принимают за 100%, а также для проведения отдельных испытаний при оценке качества субстанций. Используют для анализа лекарственных форм.

Стандартные образцы веществ-свидетелей (СОВС) – применяются для определения примесей или установления компонентного состава ЛС. В качестве СОВС могут использоваться ГСО РСО или другие специально изготовленные и аттестованные вещества.

# **Стандартные образцы используются в следующих типах аналитических методик:**

- ИК-спектроскопия для идентификации ЛВ;
- УФ-спектрофотометрия для количественного определения;
- количественное определение, основанное на измерении интенсивности окраски;
- методы хроматографического разделения для идентификации и количественного определения;
- количественные методы, основанные на способах разделения, зависящие от распределения анализируемого вещества между фазами растворителя;
- полярографические и поляриметрические методы.

## **Введение СО в практику фармацевтического анализа позволяет достигать ряда положительных решений:**

1. Применять новейшие методы исследования.

2. Обеспечивать единство измерений. Известно, что результаты анализа одного и того же препарата, проведенного на различных приборах, отличающихся чувствительностью и разрешающей способностью, могут давать существенные расхождения. Исключить влияние аппаратурной ошибки можно, используя СО, так как содержание веществ в стандартах известно и определение сводится к сравнению анализируемого препарата со стандартом в одних и тех же условиях.

3. Упрощать и ускорять измерения, что вытекает из предыдущего.

**Введение СО в практику фармацевтического анализа  
позволяет достигать ряда положительных решений:**

4. Повышать точность и надёжность методов анализа.

5. Развивать автоматические методы контроля качества.

6. Достигать правильности результатов измерений величин, характеризующих состав и свойства веществ и возможность надёжного градуирования аналитических приборов.

# Образец сравнения

это вещества, используемые для обеспечения качества измерений (градуировка, аттестация методик, оценка статистических характеристик измерительного процесса и др.)

Образцы сравнения условно можно разделить на образцы сравнения простого и сложного состава.

Под образцами сравнения простого состава понимают чистые вещества и их растворы.

Образцами сравнения сложного состава называются многокомпонентные образцы, приближенные к составу и свойствам к рутинным пробам. Они готовятся на основе веществ одной природы с рутинными пробами.

# Требования, предъявляемые к образцам сравнения:

- стабильность;
- однородность;
- адекватность исследуемым рутинным  
пробам.

Стабильность образцов сравнения состоит в том, что изменение определяемых показателей (концентрации определяемых веществ) от момента аттестации до момента использования должно быть мало по сравнению с погрешностью образца сравнения. Для обеспечения стабильности часто нужна специальная обработка.

Например, в растворы органических веществ добавляют вещества, препятствующие их окислению и обладающие бактерицидными свойствами (раствор глюкозы стабилизируют бензойной кислотой); жидкости во избежание испарения герметично закупоривают (запаивают в ампулы); нестабильные пробы хранят и пересылают при пониженной температуре, лиофилизируют и др.

Стабильность образцов сравнения обычно выражают в форме его срока годности – времени, в течение которого погрешность связанная с нестабильностью, не превышает допустимого значения.

Однородность (гомогенность) образцов сравнения – свойство, выражающееся в постоянстве концентрации определяемых веществ.

Адекватность требуется обычно от образцов сравнения сложного состава и заключается в том, что они с точки зрения анализа близки к рутинным пробам.

# Контрольные и архивные образцы

Наличие контрольных и архивных образцов необходимо для двух целей:

1. чтобы обеспечить наличие образца для аналитических исследований;
2. чтобы обеспечить наличие образца полностью готовой продукции.

*Контрольный образец* – образец, отобранный из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранится для проведения анализа в течение срока годности серии в случае возникновения такой необходимости. Необходимо сохранять образцы, отобранные на критических промежуточных стадиях (например, после которых предусматривается проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск), и образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это допускает.

Предназначен для проведения анализа и должны быть легко доступны для лаборатории, имеющей валидированные методики проведения такого анализа. Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации.

Хранение контрольных образцов готовой продукции и фармацевтических субстанций должно осуществляться в соответствии с требованиями нормативных правовых актов РФ. Условия хранения должны соответствовать требованиям, установленным при государственной регистрации лекарственного средства (например, хранение при пониженной температуре, если требуется).

*Архивный образец* – образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции, который хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии могут потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получению информации о номере серии и сроке годности. Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных препаратов в том виде, в котором они реализуются в РФ и могут использоваться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации. Архивные образцы рекомендуется хранить на площадке, на которой находится уполномоченное лицо, выдавшее разрешение на выпуск продукции.

Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

Контрольные и архивные образцы характеризуют серию готовой продукции или исходных сырья и материалов, являются приложением к досье на серию и могут быть оценены в случае предъявления претензий к качеству лекарственного препарата, проверки соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, проверки маркировки и упаковки или при проверке уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (инспекцией).

У производителя, импортера или на предприятии, где выдается разрешение на выпуск серии, должны храниться контрольные и (или) архивные образцы каждой серии готовой продукции, у производителя – контрольные образцы каждой серии исходного сырья и (или) промежуточной продукции. На каждой производственной площадке, осуществляющей упаковку, должны храниться контрольные образцы каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и (или) архивных образцов готовой продукции.

Контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции необходимо хранить, по крайней мере, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку. Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для технологических целей) должны храниться в течение не менее двух лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативными правовыми актами РФ.