**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Стандартные образцы** |  | **ОФС.1.1.0007.23** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0007.18** |

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на стандартные образцы, используемые при разработке и контроле качества лекарственных средств.

Стандартные образцы утверждаются в установленном порядке, их пригодность для последующего использования устанавливается согласно программе испытаний с использованием подходящих методов.

Необходимость проведения испытаний лекарственных средств с использованием стандартных образцов должна быть предусмотрена общими фармакопейными статьями (ОФС) и фармакопейными статьями (ФС).

Стандартные образцы не предназначены для использования в качестве лекарственных средств.

**Основные термины и определения.**

*Стандартный(ые) образец(цы) (СО)* — вещества независимо от природы происхождения, в сравнении с которыми   
осуществляется контроль качества испытуемых лекарственных   
средств. Стандартные образцы могут быть представлены стандартными образцами действующих веществ, примесей, вспомогательных веществ.

*Первичный стандартный образец* — стандартный образец, обладающий необходимыми свойствами для предполагаемого использования, аттестация которого осуществляется без сравнения с существующими стандартными образцами.

*Вторичный стандартный образец* (*СО*) — стандартныйобразец, аттестованный путем сравнения с первичным стандартным образцом.

*Стандартный образец химического происхождения* —вещество или смесь веществ, химического происхождения, предназначенные для использования в соответствии с фармакопейными статьями (ФС), а также отдельными общими фармакопейными статьями (ОФС). Содержание основного вещества в стандартном образце химического происхождения выражается в процентах, за исключением, как правило, антибиотиков, для которых установленное значение активности определяется по отношению к Международному стандартному образцу и выражается в МЕ. В последнем случае они являются вторичными стандартными образцами, аттестованными по международным стандартным образцам.

*Стандартный образец биологического происхождения* — препарат, вещество или смесь веществ биологического происхождения, которые предназначены для использования в соответствии с ФС, а также отдельными ОФС. Биологические стандартные образцы аттестуют по Международным стандартным образцам (при их наличии). Их активность, как правило, выражается в МЕ или других единицах.

*Стандартный образец растительного происхождения* — вещество или смесь веществ растительного происхождения, предназначенный для использования в соответствии с ФС, а также отдельными ОФС. Для лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов в качестве фармакопейных стандартных образцов могут быть использованы биологически активные вещества растений (вещества с известной фармакологической активностью), вещества-маркеры (вещества химического происхождения, используемые для идентификации и/или количественного определения биологически активных веществ).

*Стандартный ИК - спектр* — графическое изображение зависимости поглощения ИК - излучения (%) от волнового числа (см-1), зарегистрированное с использованием фармакопейного стандартного образца в условиях, указанных в фармакопейной статье.

*Стандартный ЯМР - спектр* — графическое изображение зависимости поглощения энергии ядрами одного типа от частоты радиочастотного магнитного поля, зарегистрированное с использованием фармакопейного стандартного образца в условиях, указанных в фармакопейной статье.

*Международный стандартный образец* — стандартный образец, активность которого выражена в Международных или других единицах. Международные стандартные образцы утверждает Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ).

*Региональный стандартный образец* — стандартный образец, предназначенный для использования в соответствии с указаниями фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза. В качестве стандартных образцов Фармакопеи Союза принимаются стандартные образцы фармакопей государств-членов Союза и основных фармакопей, с которыми гармонизирована Фармакопея Союза.

*Государственный стандартный образец* — стандартный образец, состав которого установлен в результате испытаний, утвержден национальным органом по метрологии, применяемый во всех областях экономики.

*Фармакопейный стандартный образец* (*ФСО*) — стандартный образец, предназначенный для использования в соответствии с указаниями фармакопейных статей Государственной фармакопеи Российской Федерации.

*Кандидат в ФСО* — образец фармацевтической субстанции (независимо от природы происхождения), биологического лекарственного препарата или другого материала, предназначенный для проведения аттестационных испытаний. В качестве кандидатов в фармакопейные стандартные образцы выступают, как правило, образцы фармацевтических субстанций или биологических лекарственных препаратов, включённых в Государственный реестр лекарственных средств. Кандидат в фармакопейный стандартный образец может быть синтезирован или получен иным способом.

*Аттестация стандартного образца* – испытания, направленные на установление значений аттестованных характеристик и неопределенности в соответствии с программой аттестации и методиками для последующего оформления надлежащих документов (паспорт, инструкция по применению СО, этикетка первичной упаковки). Аттестация стандартного образца предполагает проведение испытаний по исследованию однородности. Аттестованные стандартные образцы должны быть заложены на хранение с целью определения оптимальных условий хранения и транспортирования.

*Аттестованный фармакопейный стандартный образец ГФ РФ* — фармакопейныйстандартный образец, аттестованный в соответствии с программой аттестации, внесенный в реестр фармакопейных стандартных образцов и хранящийся в банке фармакопейных стандартных образцов.

*Реестр фармакопейных стандартных образцов Государственной Фармакопеи Российской Федерации (далее - Реестр ФСО)* — перечень аттестованных фармакопейных стандартных образцов.

*Банк фармакопейных стандартных образцов (далее - банк ФСО)* – совокупность фармакопейных стандартных образцов, включающая в себя контрольные экземпляры фармакопейных стандартных образцов, аттестованные фармакопейные стандартные образцы, предназначенные для дополнительных исследований (в том числе исследование на стабильность) и аттестованные фармакопейные стандартные образцы, предназначенные для реализации.

**Классификация**

Стандартные образцы могут быть классифицированы на основании следующих признаков (табл. 1).

Таблица 1 - Классификация стандартных образцов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№**  **п/п** | **Признак классификации** | **Вид стандартного образца** |
|  | Программа установления значения | Первичный  Вторичный |
|  | Природа вещества | Химический  Биологический  Растительный |
|  | Предназначение | Идентификация  Чистота  Количественное определение |
|  | Уровень признания | Международный  Региональный  Государственный  Фармакопейный |

Стандартные образцы могут быть разработаны на основе лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций, веществ, являющихся примесями субстанции, вспомогательных веществ и др. Кроме того, для разработки стандартного образца биологического происхождения может быть использована промышленная серия биологического лекарственного препарата, репрезентативная серии лекарственного препарата, использованного в клинических исследованиях.

**Установление свойств стандартных образцов**

***Первичный стандартный образец***

Припроведении аттестации первичного стандартного образца используют различные взаимодополняющие методы анализа, приводимые в программе аттестационных испытаний. Объем испытаний и количество участвующих лабораторий зависит от предполагаемого назначения стандартного образца. При проведении межлабораторных испытаний стандартного образца протокол испытаний направляется каждому участнику.

Основные разделы испытаний включают:

I. Структурное описание - осуществляется с помощью подходящих химических характеристик, таких как: структурная формула, эмпирическая формула и молекулярная масса. При этом, могут быть использованы различные методы, включая:

* спектрометрию ядерного магнитного резонанса;
* масс-спектрометрию;
* инфракрасную спектрометрию;
* элементный анализ.

II. Определение чистоты:

* определение содержания органических примесей;
* определение содержания воды;
* определение содержания остаточных растворителей;
* определение потери в массе при высушивании, которое может в некоторых случаях заменить определение воды и остаточных растворителей;
* определение неорганических примесей (тяжелые металлы, сульфатная зола); результаты не используются при количественном определении устанавливаемого содержания основного компонента, за исключением значительного влияния на это содержание;
* определение чистоты абсолютным методом, например: дифференциальная сканирующая калориметрия или фазовая растворимость; результаты этих определений используются для подтверждения результатов, полученных с использованием методов разделения; они не используются при количественном определении устанавливаемого содержания основного компонента.

III. Количественное определение. Содержание основного вещества, как правило, рассчитывают, исходя из значений, полученных при определении примесей (органические примеси, неорганические примеси, вода и остаточные растворители) с использованием метода баланса масс; могут применяться и другие пригодные методы.

Для биологических стандартных образцов подлинность, чистота подтверждается различными взаимодополняющими физико-химическими, иммунохимическими. биологическими методами анализа (*in vitro, in vivo*, ИФА, ПЦР и др.), а биологическая (специфическая) активность и количественное определение – биологическими, иммунохимическими, физико-химическими методами.

Для стандартных образцов, используемых только для установления подлинности содержание допускается не указывать.

**Стандартные образцы химического происхождения**

Для установления свойств стандартного образца химического происхождения объем испытаний, подтверждающих его пригодность для использования по назначению, зависит от предполагаемого применения данного стандартного образца.

Обычно кандидаты в стандартные образцы должны соответствовать требованиям соответствующей фармакопейной статьи, а также ряда общих фармакопейных статей.

*СО для идентификации*. Для испытания на подлинность (ИК- спектрометрия, ЯМР и др.) в качестве кандидата в стандартные образцы можно использовать субстанцию, полная характеристика структуры которой была проведена на первой серии, без дополнительной очистки.

Если стандартные образцы производятся впервые, необходимо подтвердить его структуру различными взаимодополняющими химическими и физико-химическими методами анализа, такими как ИК- и ЯМР-спекроскопия, масс-спектрометрия.

*СО для испытания на чистоту***.** Оценка качества стандартного образца, используемого для определения специфической примеси, проводится в два этапа: установление подлинности и определение чистоты. Стандартные образцы для испытаний на посторонние примеси может представлять собой синтезированную или специально выделенную и очищенную примесь. При содержании основного вещества от 95 % и выше оно принимается за 100 %. При содержании основного вещества менее 95 % в расчетах необходимо учитывать значение фактического содержания.

Если примесь не может быть получена в достаточном количестве, возможны следующие варианты:

- подготовка стандартного образца, содержащего смесь основного вещества и примеси или примесей;

- подготовка стандартного образца, содержащего смесь указанных примесей.

Содержание примеси в таком стандартном образце определяют соответствующими методами разделения.

*СО для количественного анализа****.*** Оценку качества стандартных образцов, предназначенных для количественного определения, осуществляют различными физико-химическими методами.

Для определения содержания основного вещества в стандартном образце рекомендуется использовать метод, основанный на балансе масс: сумму всех определенных в СО веществ (основное вещество, вода и органические растворители, минеральные и родственные примеси) принимают за 100,0 %.

При вычислении результатов количественного определения, полученных с использованием СО, учитывают фактическое содержание основного вещества в стандартном образце.

Содержание основного вещества в стандартном образце может приводиться в пересчете на действующую часть молекулы в соответствии с требованиями содержания действующего вещества лекарственного препарата.

Для стандартных образцов, получаемых лиофилизацией, содержание обычно указывают в миллиграммах или МЕ на упаковку, поскольку затем ее содержимое извлекают количественно.

Как правило (если нет других указаний в маркировке), для СО, в отличие от фармацевтической субстанции, обычно не используется пересчет на безводное или сухое вещество; присвоенное значение содержания указывают «как есть».

В некоторых случаях СО необходимо высушивать перед использованием (не в оригинальной упаковке), и тогда содержание указывают в расчете на высушенный стандарт. При этом в сопроводительной документации указывают условия высушивания и время, в течение которого достигается постоянство массы.

**Стандартные образцы биологического происхождения**

Стандартные образцы биологического происхождения для количественного определения аттестуют биологическим методом по Международному стандартному образцу и выражают активность в условных международных единицах (МЕ) или мкг/мг, единицах тканевой цитопатогенной дозы (ТИЦД), 50 % летальной дозы (LD50), минимальной иммунизирующей дозе (МИД). В случае отсутствия Международного стандартного образца, значение аттестуемой характеристики стандартного образца биологического происхождения может быть выражено в других единицах, например: бляшкообразующие единицы (БОЕ), колониеобразующие единицы (КОЕ), титр вируса и др. Установленное значение активности рассчитывается по результатам межлабораторных испытаний. Используются различные критерии валидности результатов, включая параллелизм, линейность и среднеквадратичное отклонение в соответствии со стандартными статистическими процедурами. Установленное значение активности с доверительными интервалами рассчитывается из валидных результатов.

**Стандартные образцы растительного происхождения**

Испытания для СО, используемых в фармакопейных статьях на лекарственное средство растительного происхождения, зависят от его предполагаемого назначения; характеризуют испытаниями на подлинность, чистоту и содержание с применением различных методов:

– тонкослойная хроматография;

– газовая хроматография;

– жидкостная хроматография;

– определение содержания воды;

– определение содержание остаточных органических растворителей;

– потеря в массе при высушивании;

– примеси;

– количественное определение компонентов (например, компонентов с известной терапевтической активностью, маркеров).

**Отчет по аттестации стандартного образца**

В отчет об аттестации стандартного образца включают полные сведения (все первичные данные) о проведенных испытаниях, необходимые для оценки, и метрологической экспертизы представленных материалов, в том числе:

* назначение СО;
* методики аттестации с указанием средств измерений и их неопределенность;
* описание процедуры и экспериментальные данные по исследованию однородности СО.

**Упаковка стандартных образцов**

Упаковка стандартных образцов должна обеспечивать его стабильность в течение срока годности и быть пригодной для использования.

Твердые вещества расфасовывают в индивидуальную упаковку (предпочтительно флаконы), жидкости − обычно в запаиваемые ампулы.

Для всех стандартных образцов, включая лабильные вещества, необходим полномасштабный контроль за условиями внешней среды (освещение, влажность, температура).

**Маркировка стандартных образцов**

Информация, необходимая для правильного использования стандартного образца, приводится на этикетке первичной упаковки, а также на этикетке вторичной упаковки (для стандартных образцов биологического происхождения) и в сопроводительной документации (паспорте и инструкции по применению).

На этикетке упаковки (первичной) стандартных образцов указывают*:*

1. Наименование организации (сокращенное), проводившей аттестацию ФСО/СО;
2. Название ФСО/СО (для стандартных образцов биологического происхождения - при возможности);
3. Реестровый номер;

4. Количество ФСО/СО в миллиграммах или в миллилитрах в

упаковке;

5. Номер серии;

6. Условия хранения;

7. Срок годности.

На этикетке упаковки (вторичной) стандартных образцов биологического происхождения указывают:

1. Полное и сокращенное наименование организации, проводившей аттестацию ФСО/СО;
2. Полный юридический и фактический адрес;
3. Название ФСО/СО;
4. Реестровый номер;

5. Номер серии;

6. Условия хранения и транспортирования;

7. Срок годности;

8. Предупредительные надписи (при необходимости).

Активность или аттестованное значение, указания по использованию, предупредительные надписи указываются в сопроводительной документации.

При отсутствии указаний об условиях высушивания, стандартный образец следует использовать в том виде, в котором он получен.

**Хранение и транспортирование стандартных образцов**

Стандартные образцы должны храниться и транспортироваться в условиях, обеспечивающих гарантию их стабильности. Используют подходящую упаковку для минимизации риска повреждения при хранении и транспортировании.

Если требуются специальные условия хранения, они должны быть указаны на этикетке, в паспорте и инструкции по применению стандартного образца.

Невскрытый контейнер со стандартным образцом хранится в рекомендуемых условиях и используется сразу после вскрытия (если не указаны иные условия хранения).

**Применение стандартных образцов**

Стандартные образцы применяют при анализе фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов в испытаниях на подлинность, чистоту и определения содержания.

При оценке фармацевтической субстанции или лекарственного препарата различного происхождения на его соответствие требованиям ФС используются как фармакопейные стандартные образцы действующих веществ, вспомогательных веществ, так и фармакопейные стандартные образцы возможных примесей.

Фармакопейные стандартные образцы биологического происхождения также могут использоваться для определения валидационных характеристик диагностических наборов для выявления маркеров/возбудителей инфекционных заболеваний, а также для оценки пригодности системы при проведении испытаний на отсутствие маркеров/возбудителей инфекционных заболеваний с помощью указанных диагностических наборов.

Каждый фармакопейный стандартный образец имеет определенную область применения и не может быть использован в других целях. Например, вторичный стандартный образец используется для тех же целей, что и первичный СО, относительно которого он был аттестован.

Если фармакопейный стандартный образец предполагается использовать для целей, отличных от тех, для которых значение его свойства было установлено, его пригодность в этом случае должна быть доказана.

Требования к чистоте фармакопейного стандартного образца зависят от его предполагаемого использования.

В фармакопейном анализе могут быть использованы стандартные образцы различных категорий: фармакопейные стандартные образцы (ФСО ГФ РФ, Ф. ЕАЭС и др. фармакопей), Международные, государственные стандартные образцы, стандартные образцы (вторичные) и химические вещества требуемой степени чистоты (для определения примесей − посторонних примесей, органических растворителей, оценки пригодности хроматографической системы и др.).

Для определения катионов металлов, пестицидов и остаточных органических растворителей и др. целей могут использоваться государственные стандартные образцы, утвержденные в установленном порядке.

Для установления подлинности лекарственных средств наряду с фармакопейными стандартными образцами могут быть использованы стандартные ИК- и ЯМР- спектры, приведенные в Государственной фармакопее РФ.

**Исследование стабильности стандартного образца**

Для подтверждения срока годности СО и возможной его пролонгации следует осуществлять мониторинг качества в процессе хранения. Любые признаки разложения должны быть изучены подходящими методами.

Периодичность и объем проводимых испытаний зависят от физико-химических свойств образца (физического состояния, стабильности, гигроскопичности), упаковки, условий хранения и области применения.

Целесообразно проводить следующие испытания:

– определение воды, потери в массе при высушивании и/или термогравиметрический анализ;

– определение продуктов распада методами разделения;

– другие специфичные испытания для обнаружения продуктов распада или потери активности.

Срок годности биологических СО устанавливают на основе результатов исследований стабильности СО в естественных условиях.

Если в качестве материала СО используется лекарственное средство, внесенное в Государственный реестр лекарственных средств, стабильность которого в течение определенного срока (срока годности) установлена, то срок годности СО устанавливают равным сроку годности ЛС.