

## Система вторичных стандартных образцов в лабораториях контроля качества лекарственных средств

Д. А. Леонтьев

Государственное предприятие  
«Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»,  
61085, Харьков, Украина

Статья поступила 29.01.2016 г. Принята к печати 08.02.2016 г.

**Резюме:** Проведен анализ систем фармацевтических стандартных образцов. Показаны недостатки одноуровневой системы. Для принятия надежного заключения о качестве лекарственных средств необходимо использование двухуровневой системы, важной частью которой является система вторичных стандартных образцов предприятия. Рассматривается опыт разработки и внедрения системы вторичных стандартных образцов в Украине в рамках перехода к двухуровневой системе.

**Ключевые слова:** стандартные образцы; анализ лекарственных средств; система вторичных стандартных образцов предприятия.

**Библиографическое описание:** Леонтьев ДА. Система вторичных стандартных образцов в лабораториях контроля качества лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (1): 50–55.

О качестве лекарственных средств (ЛС) мы судим по результатам анализа — соответствует или нет данное ЛС утвержденным спецификациям. Однако и сам результат анализа должен быть «качественным» — должен обеспечиваться приемлемо низкий риск принятия некорректного заключения о качестве ЛС. Именно с этой целью и используются стандартные образцы (СО). В общем тексте Европейской фармакопеи (PhEur) 5.12 «Стандартные образцы» [1] подчеркивается: «СО используют для достижения необходимого уровня контроля качества ЛС».

В СССР в фармацевтической отрасли существовала система СО, которую можно назвать «одноуровневой». В настоящее время в странах, где действуют правила Надлежащей производственной практики (GMP), действует система СО, которую можно назвать «двухуровневой».

Целью данной статьи является рассмотрение данных систем исходя из потребностей современной фармацевтической отрасли, а также рассмотрение опыта Украины по разработке и внедрению «двухуровневой» системы.

Рассмотрение касается тестов, основанных на химическом анализе. Для биологических методов подходы в общих чертах являются такими же, однако возможна определенная специфика.

Отметим, что вопросы практического применения двухуровневой системы СО очень многогранны, поэтому метрологические аспекты аттестации СО «второго уровня» (вторичных СО) рационально рассматривать в отдельной публикации.

### БАЗОВЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Прежде всего необходимо определить виды СО исходя из их иерархии в системе эталонов. Различают [1]:

**Первичный СО:** СО, для которого продемонстрировано наличие свойств, необходимых для его предполагаемого применения; при этом его пригодность подтверждена без сравнения с другим СО;

**Вторичный СО (BCO):** СО, аттестованный путем сравнения (калибровки) с первичным СО.

Также различают СО состава и СО свойств [2]:

**СО состава:** СО, который воспроизводит значения величин, которые характеризуют содержание определенных компонентов.

**СО свойств:** СО, который воспроизводит значения величин, которые характеризуют физические, химические, технические и другие свойства вещества, за исключением величин, которые характеризуют состав.

СО составы очень широко используются в фармацевции, в первую очередь для количественных определений субстанций или их примесей (к количественным определениям можно отнести собственно тест «Количественное определение», а также «Однородность дозирования» и «Растворение». Термин «субстанции» используется потому, что кроме действующих веществ количественно могут определяться вспомогательные вещества). Для таких СО присваивается аттестованное значение содержания ( $X_{Att}$ ) — равное 100% или отличающееся от 100%. Наличие  $X_{Att}$  определяет высокую ответственность того, кто вводит в действие данный СО. Это же подчеркивается в общей статье USP «Результаты анализа — интерпретация и обработка» [3]: «Поскольку присвоение значения содержания для СО является одним из важных факторов, которые влияют на правильность результатов анализа, критическим моментом является корректность этой процедуры». Если не оговорено специально, далее подразумеваются СО состава.

Также СО различают по их статусу. Межгосударственный стандарт ГОСТ 8.315–97 «Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов» [2] различает в частности следующие категории СО:

**Государственный СО (ГСО), или национальный СО:** признанный национальным органом по стандартизации, метрологии и сертификации, применяемый во всех областях народного хозяйства страны, включая сферы распространения государственного метрологического контроля и надзора.

**Отраслевой СО:** СО, утвержденный органом, наделенным соответствующими полномочиями от Государственного органа управления или от объединения юридических лиц, применяемый на предприятиях и в организациях отрасли или объединения юридических лиц, утвердивших СО.

**СО предприятия (организации):** СО, утвержденный руководителем предприятия (организации) и применяемый в соответствии с требованиями нормативных документов предприятия (организации), утвердившего СО.

Отметим, что в странах, где действуют правила GMP, также используются СО статуса отраслевого и предприятия.

### КОНЦЕПЦИЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ И ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА. ИЕРАРХИЯ СО (ЭТАЛОНОВ)

В настоящий момент общепризнанной научной метрологической базой является концепция неопределенности результатов анализа [4]. Ее применение позволяет оценить варьирование именно для конечного результата анализа (а не для отдельных компонентов аналитической системы), и соотносить его со спецификациями. Это позволяет контролировать риск принятия некорректного решения о качестве.

С концепцией неопределенности неразрывно связана концепция прослеживаемости результатов анализа. Конечный результат анализа обычно является завершающим звеном целой цепочки калибровок. Например, любое взвешивание опирается на международный эталон килограмма. Национальные метрологические органы имеют копию килограмма, снятую с этого эталона. Она используется для калибровки и последующего распространения сертифицированных гирь. По таким гилям проводится проверка всех весов, показания которых используются для получения конечного результата анализа во всех лабораториях. Таким образом, все результаты анализа, в которых используется взвешивание, прослеживаются к единому эталону. Принцип *прослеживаемости* означает, что «результат анализа может быть соотнесен с общепризнанным стандартом, обычно национальным или международным, через неразрывную цепочку измерений (сравнений), для каждого звена которой известна неопределенность» [4]. Важнейшим следствием реализации принципа прослеживаемости является то, что на основании результатов анализа, полученных в разное время, в разных лабораториях, (и даже) разными методами (объективными) должно быть сделано одинаковое заключение о качестве ЛС [5]. Таким образом, принцип прослеживаемости обеспечивает взаимопризнание заключений о качестве, без чего невозможно обращение ЛС, особенно на международном уровне.

Спецификой аналитической химии является то, что результат количественного определения имеет началом цепочки калибровок количество молекул, или количество атомов, или количество функциональных групп именно данного аналита. Т.е. при использовании для анализов сравнительных методов (требующих наличия эталона именно данного аналита), которые получили в настоящее время чрезвычайно широкое распространение, для количественного определения каждой субстанции или ее примеси/примесей требуется наличие ее эталона (частным случаем которого является СО).

Поэтому в аналитической химии широко принята практика, когда для ежедневных калибровок лабораторного оборудования лаборатория сама изготавливает эталон (= аттестует СО) путем калибровки его по эталону, который в цепочке измерений находится ближе к ее началу. Важно, что этот опорный эталон должен быть общепризнанным для всех лабораторий, результаты анализа которых могут сопоставляться. В частности, в ГОСТ ISO 17025 п. 5.6.3.2 «Стандартные образцы» [6] отмечено: «Стандартные образцы, по возможности, должны быть прослеживаемыми к единицам СИ или к аттестованным стандартным образцам. Внутренние стандартные образцы должны проверяться настолько тщательно, насколько это технически и экономически целесообразно».

С другой стороны, в химической отрасли (и в фармацевтической) очень часто непосредственно лаборатория, которая проводит анализ, в состоянии изготовить достаточно чистое вещество, которое потенциально может использоваться в качестве эталона (или воспользоваться достаточно чистым веществом, которое не имеет статуса эталона). В этом случае цепочка измерений для анализа каждый раз начинается именно в той лаборатории, которая выполняет анализ. Поскольку нет единого эталона, на который опираются при выполнении данного вида анализа, такой подход вызывает проблему взаимного признания заключения о качестве.

### СПЕЦИФИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СО В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Характерной чертой фармации является широкая номенклатура ЛС, производимых и потребляемых фармацевтическим предприятием (фармацевтические субстанции рассматриваются также как лекарственные средства). Так, фармацевтическое предприятие «Тева» использовало в 2012 г. порядка 500 субстанций и 300 вспомогательных веществ [7].

Другой характерной чертой фармации является широкое использование сравнительных методов, которые требуют применения СО. Без СО невозможно выявить фальсификат — т.е. проконтролировать подлинность препарата; оценить его безопасность — проконтролировать примеси; оценить его эффективность — для твердых дозированных препаратов оценить динамику высвобождения действующего вещества и т.д. Поэтому для достижения современного уровня контроля качества практически для каждого препарата требуется использование одного или даже нескольких различных СО. Отметим, что та же «Тева» использовала порядка 2000 различных СО [6] — т.е. гораздо больше, чем номенклатура субстанций.

Фармакопейные СО (ФСО), которые являются официальными СО для фармацевтической отрасли, часто фасуются в количестве, достаточном для выполнения одной серии анализа. Не рекомендуется хранить вскрытые упаковки ФСО и их растворы [1]. Это приводит к огромному расходу упаковок СО, в первую очередь, при посерийном контроле качества препаратов на производстве (так называемый «рутинный контроль качества» — «routine quality control»).

Отметим, что внедрение системы GMP приводит к обязательному выполнению всех документов, принятых предприятием. По опыту Украины, после введения в действие системы GMP потребление ФСО Государственной фармакопеей Украины (ГФУ) возросло примерно в 20 раз. Такую динамику можно

объяснить тем, что ранее, несмотря на то, что в регистрационном долье фигурировали ФСО, зачастую для выполнения рутинного анализа ФСО не использовались.

Использование только ФСО для рутинных анализов очень затратно для фармацевтических предприятий. С другой стороны, можно утверждать, что фармакопей, чьи ФСО используют производители ЛС, просто не имеют запасов соответствующих ФСО для обеспечения рутинного анализа. Таким образом, для фармацевтической отрасли остро стоит проблема оптимизации использования официальных СО — ФСО.

#### Система фармацевтических СО, принятая в СССР («одноуровневая» система)

Использовались СО следующего статуса [8]:

**Государственный СО (ГСО):** СО, аттестованный, введенный в действие и распространяемый фармакопейным органом, предназначенный для контроля качества (КК) ЛС. Предполагалось, что вместо ГСО не может использоваться вещество любого другого статуса [9].

**Рабочий СО (РСО):** первичный СО, аттестованный лабораторией. Принятой практикой было использовать в качестве аттестованного значения РСО результат количественного определения для субстанции, полученный методом, не требующим использования СО данного вещества — т.е. титрованием.

**СО образца свидетеля (СОВС):** СО для определения содержания примесей. Обычно аттестованное значение принималось равным 100%, т.к. метрологические требования для результата определения примесей существенно ниже, чем для результата количественного определения субстанций.

#### Двухуровневая система СО, принятая в странах, где действует GMP

Используются следующие СО:

**Фармакопейный СО (ФСО):** СО, аттестованный, введенный в действие и распространяемый фармакопейным органом для контроля качества ЛС (т.е. по процедуре как для отраслевого СО) [1, 10]. ФСО используется для проведения арбитражных анализов и для калибровки вторичных СО предприятия (ВСО). ФСО формально признается как первичный СО [11], который стоит в начале цепочки измерений.

**Вторичный СО предприятия (ВСО):** используется для проведения рутинных анализов, обязательно должен быть откалиброван по ФСО (т.е. это обязательно вторичный СО). ВСО имеет статус СО предприятия.

**Обсуждение различных систем фармацевтических СО.** Вызывает вопрос статуса ГСО для ФСО ГФ СССР. ФСО могут использоваться только для контроля качества лекарственных средств, т.е. только в фармацевтической отрасли. Вводились в действие они также как отраслевые — не национальным метрологическим органом. Можно утверждать, что статус ГСО для ФСО создает проблемы их введения в действие, распространения и обращения. Поэтому при создании системы ФСО Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) для них изначально был принят статус отраслевых СО. В настоящее время номенклатура ФСО ГФУ насчитывает порядка 650 наименований и интенсивно расширяется.

Использование для контроля качества готовых ЛС (ГЛС) РСО, т.е. первичных СО лаборатории, при-

водит принципиально к возникновению проблемы взаимопризнания заключения о качестве, а также к целому каскаду других проблем. Аттестация СО и контроль качества ЛС принципиально различаются. Для подтверждения качества ЛС результат анализа с достаточной надежностью должен находиться в пределах спецификаций, при этом неважно, какой именно результат получен (т.е. результат 102% от номинального содержания не является лучшим, чем результат 103%, любое из этих ГЛС качественное). Для СО присваивается конкретное аттестованное значение, ошибка в присвоении которого будет искажать все последующие результаты анализа.

Результатов количественного определения субстанции принципиально недостаточно для аттестации первичного СО. Помимо того, что к неопределенности аттестованного значения СО  $X_{\text{Атт}}$  (которое в какой-то мере аналогично результату количественного определения) предъявляются в 3 раза более высокие метрологические требования, выполнение которых требует специальной организации анализа, для СО необходимо изучать однородность и присваивать свой срок годности [5].

Титрование, которое используют для количественного определения при аттестации РСО, является неспецифическим по отношению к родственным примесям субстанции. Поэтому фармакопей присваивают аттестованное значение ФСО методом вычитания найденного содержания примесей из 100%. Титрование при аттестации ФСО используется только для подтверждения аттестованного значения, причем обязательно с коррекцией на найденное содержание примесей, которые титруются.

Определение содержания примесей в субстанциях имеет целью подтвердить безопасность данного ЛС, а при аттестации СО — получить корректный материальный баланс с содержанием основного вещества. Поэтому аналитическая документация на субстанции принципиально недостаточна для корректной аттестации СО и методом вычитания примесей. Аттестация первичного СО — это очень ответственная процедура, требующая дополнительных исследований и другого метрологического контроля. Поэтому в настоящее время принято, что первичные СО аттестуют только инноваторы (когда ФСО для соответствующего воспроизведенного препарата отсутствует) и фармакопей, фактически по одинаковой процедуре.

Поэтому ведущие фармакопей во всех количественных определениях в ГЛС для сравнительных методов используют соответствующие СО, независимо от того, насколько чистой является субстанция.

Корректно аттестованные первичные СО являются дорогими для рутинного контроля даже для фармацевтических компаний, которые сами аттестуют их для инновационных препаратов. Крупные фармацевтические предприятия (например, «Тева», «Санofi Авентис», «Ратиофарм») создают специализированные центры, предназначением которых являются аттестация первичных СО для оригинальных препаратов и калибровка по ним ВСО для обеспечения рутинных анализов. Затем данные ВСО централизованно распространяются во все лаборатории, выполняющие рутинный контроль качества.

Отметим, что производитель инновационного препарата на этапе фармразработки доказывает корректность определения чистоты субстанции (с использованием дополнительных методов анализа, которые не включаются в аналитическую документа-

цию), что также необходимо при аттестации первичного СО. Также он имеет возможность дочистить субстанцию и использовать ее в качестве материала для аттестации первичного СО. Производитель воспроизведенных ГЛС, который использует готовую субстанцию, просто не имеет таких технических возможностей. Можно утверждать, что аттестация первичных СО не может являться задачей для лаборатории, которая проводит только рутинный контроль качества ЛС.

В двухуровневой системе ВСО аттестуют в условиях методики, в которой используется соответствующий первичный СО/ФСО. Поэтому методологически аттестовать ВСО просто. Калибровка ВСО по общепризнанному СО автоматически обеспечивает прослеживаемость результатов анализа и таким образом взаимопризнание заключения о качестве. Критическим моментом корректного использования ВСО является контроль лабораторией неопределенности результата анализа, и в том числе ее частной составляющей ВСО.

Отметим, что в двухуровневой системе ВСО могут использоваться вместо *любого* ФСО при соблюдении указанных выше условий. Предназначение такой «двухуровневой» системы — уменьшить расход дорогих ФСО в рутинных анализах. Отметим, что в СССР существовала проблема обеспечения ФСО для рутинных анализов. Однако она воспринималась как «временная трудность», а не как проблема системы.

Таким образом, одноуровневая система приводит к проблеме невозможности использования только ФСО для рутинного анализа, и фактически вынуждает предприятия работать с нарушением утвержденной документации. Это в свою очередь приводит к конфликту при введении GMP, которое строго контролирует работу предприятия в соответствии с данной документацией.

Аттестация РСО в соответствии с одноуровневой системой в общем случае некорректна. Это приводит к проблеме взаимопризнания заключений о качестве, т.е. использование РСО может быть причиной блокирования международного обращения данного ЛС.

Двухуровневая система решает все эти проблемы и обеспечивает современные потребности фармацевтической отрасли.

#### НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСО В ФАРМАЦИИ

Таким образом, в соответствии с проведенным выше анализом, использование ВСО предприятия для рутинных анализов не противоречит системе СО, принятой в странах бывшего СССР, а также современной практике в аналитической химии.

Право использовать ВСО признают за лабораторией и органы GMP, и фармакопей. Так, в общем тексте Европейской фармакопеи (PhEur) 5.12 «Стандартные образцы» [1] указано: «Вторичные стандартные образцы могут быть использованы для рутинного контроля качества во всех случаях, как указано выше для первичных стандартных образцов, если вторичные стандартные образцы откалиброваны по первичным стандартным образцам».

Вторичные стандартные образцы утверждают и используют, чтобы уменьшить объем использования первичных стандартных образцов, для утверждения которых необходимо большее количество испытаний и которые доступны в ограниченном количестве. Вторичный стандартный образец используют исклю-

чительно с такой же целью, что и первичный, с обязательным указанием, для какого предназначения вторичный стандартный образец был утвержден».

Фармакопея США также говорит о возможности использования ВСО предприятий в общей статье Analytical Data — Interpretation and Treatment «...пользователи USP и NF используют ряд стратегий и практик ... в том числе использование вторичных СО, прослеживаемых к USP RS» [3].

В последней редакции EU GMP добавлено специальное пояснение (п. 6.20), что недопустимо использовать первичный СО предприятия, если имеется соответствующий ФСО [12].

В соответствии с СТД форматом регистрационного досье [13] во втором разделе «Качество» для субстанций и для ГЛС предусмотрены разделы «Стандартные образцы» (3.2.S.5 и 3.2.P.6 соответственно). В данных разделах приводится подробная информация о том, как были охарактеризованы первичные СО предприятия для инновационных препаратов. В случае использования ФСО, на них приводится просто ссылка. Система ВСО предприятия является одной из принятых лабораторных практик, которая контролируется GMP, но не является компетенцией регистрирующих органов. Так, в докладе Dr. Jean-Louis Robert, сделанном от лица регистрирующего органа ЕС на Международном симпозиуме «Фармацевтические СО» [14], ВСО вообще не упоминаются. Вопросы использования ВСО предприятий детально рассматривались в докладах, сделанных от лица инспекций GMP [15, 16].

По запросу ГП «Фармакопейный центр» из офиса FDA получено более детальное разъяснение: «Информация об используемых ВСО должна быть включена в регистрационное досье и/или должна приводиться во внутренней документации системы качества (СРМ). С точки зрения соответствия требованиям cGMP, от фирмы ожидается, что она должна иметь письменные процедуры, которые демонстрируют валидность рабочих стандартных образцов, и должна вести записи, которые демонстрируют, что фирма следует этим письменным процедурам по отношению к рабочим стандартным образцам». То есть информация об используемых ВСО может вообще не включаться в регистрационное досье. Включение информации о ВСО в регистрационное досье с одной стороны «подстраховывает» предприятие. Но с другой стороны для перехода на систему ВСО такой подход требует актуализации досье, что долго и дорого.

#### ИТОГИ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ ВСО ПРЕДПРИЯТИЙ В УКРАИНЕ

На постсоветской территории двухуровневая система фармацевтических СО никогда не существовала (не была узаконена на нормативном уровне). Такая система впервые была введена в практику в Украине. Поэтому опыт ее практического использования не был накоплен ни у предприятий, ни у регуляторных органов.

Внедрение системы ВСО в Украине произошло раньше, чем введение GMP в качестве обязательных требований. Это связано с тем, что передовые предприятия были нацелены на высокое качество производимых ЛС. Кроме того, эти предприятия были нацелены на регистрацию их ЛС в странах, где уже действовали правила GMP.

В Украине у предприятий-«первопроходцев» были опасения, будут ли данную систему признавать

регуляторные органы. В связи с этим ГП «Фармакопейный центр» подготовил запрос в Укрмедбиопрот, на который был получен официальный положительный ответ. Начиная с 1999 г, система ВСО внедрена специалистами отдела валидации и СО ГП «Фармакопейный центр» более чем на 20 фармацевтических предприятиях, получивших сертификат GMP, и показала свою высокую эффективность.

Ответственностью лаборатории, которая применяет ВСО, является доказательство соответствия используемых ВСО их предполагаемому применению. Для этого были разработаны соответствующие процедуры аттестации ВСО и научно обоснованные критерии [5]. Такими процедурами являются:

- присвоение сертифицированного значения  $X_{Att}$  (для количественных определений);
- изучение однородности;
- присвоение срока годности.

В нормативных документах по данному вопросу изложена только «декларация о намерениях» («ВСО должны соответствовать своему назначению»), но нет никаких конкретных «руководств к действию». В то же время Инспектором GMP на 11-м Международном симпозиуме по фармацевтическим стандартным образцам [16] было заявлено, что на практике 99% вопросов по системе PCO связаны с доказательством корректности их аттестации.

Были разработаны:

- требования к максимально допустимой неопределенности для сертифицированного значения  $X_{Att}$  ( $\Delta_{Att}$ ), для характеристики неоднородности ВСО ( $\Delta_{Unif}$ ) и для характеристики стабильности ВСО ( $\Delta_{Stab}$ );
- соответствующие процедуры аттестации;
- документация, описывающая требования к аттестуемым PCO исходя из их предполагаемого применения (требования к методике аттестации и оценка результатов, требования к измерительным приборам и используемой мерной посуде); организация работы по аттестации PCO на предприятии (мероприятия и документация); организация работы при использовании PCO на предприятии (мероприятия и документация); другие вопросы, необходимые для полноценного функционирования системы ВСО.

Требования к неопределенности результатов для аттестации ВСО более жесткие, чем для анализа лекарственных средств. В связи с этим при аттестации используются специальные приемы работы (поскольку фактически требования к результатам анализа близки к предельным возможностям метода анализа). Отметим, что для получения корректных результатов необходимо специальное обучение персонала.

В связи с высокими метрологическими требованиями к аттестации ВСО для контроля качества результатов аттестации используется интенсивный метрологический контроль. Поэтому для аттестации ВСО разработано Программное обеспечение, позволяющее автоматизировать все расчеты и генерировать готовый отчет об аттестации. Данное программное обеспечение валидировано в соответствии с требованиями GMP.

При внедрении системы ВСО проводятся следующие работы:

1. Заказчик определяет потребность в аттестации ВСО для трех препаратов, в которых ВСО используются для выполнения анализа различными методами (например, СФ, ЖХ, ГХ).

2. Исполнитель готовит пакет документов, включающий проекты всех документов, необходимых для аттестации данных ВСО.

3. На базе Заказчика проводится аттестация заявленных ВСО и соответствующее обучение (в том числе и работе с программным обеспечением).

4. По результатам аттестации оформляется полный комплект документов на аттестованные PCO.

Поскольку разработанная система ВСО опирается на концепцию неопределенности и научно обоснованные критерии [17], данная система ВСО обеспечивает высокую надежность принятия корректного решения о качестве ЛС, что является конечной ответственностью предприятия-производителя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 5.12. Reference standards. European Pharmacopoeia 8th edition. P. 699–702. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Council of Europe – 7 allée Kastner. CS 30026, F-67081 Strasbourg, France. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep802/>.
2. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Межгосударственный стандарт. ГОСТ 8.315–97. Межгосударственный Совет по Стандартизации, метрологии и сертификации. Минск; 1997.
3. Analytical Data — Interpretation and Treatment. The United States Pharmacopeia. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 36–NF 31. Online Edition.
4. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. ISO, Geneva; 1993.
5. Леонтьев ДА. Фармацевтические стандартные образцы. В кн.: Георгиевский ВП, ред. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 3. Харьков: НТМТ; 2012. С. 1064–1118.
6. ISO. 17025:2005. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva: ISO; 2005.
7. Wolf B, Ermer J. Use of Reference Standards and Quality Control: experiences and unmet needs. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.
8. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.
9. Арзамасцев АП, Дорофеев ВЛ, Садчикова НП. Государственные стандартные образцы лекарственных веществ (проект общей фармакопейной статьи). Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств 2000; (3): 24–26.
10. Reference Standards. The United State Pharmacopeia. Rockville: The United State Pharmacopeial Convention, Inc. USP 37–NF 32. P. 46–48. Online Edition.
11. GMP PIC/S. Available from: <http://www.picscheme.org/publication.php>.
12. EU GMP. Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index.en.htm>.
13. Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use quality overall summary of module 2 and module 3: quality (CPMP/ICH/2887/99 — Quality), July 2003. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002725.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002725.pdf).
14. Jean-Louis Robert. Assessors viewpoint: expectations and findings in dossiers. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.
15. Clark J. Pharmaceutical Reference Standards at US FDA: Review and cGMP. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.
16. Hecker T. Inspector's viewpoint: expectations and findings in GMP inspections. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 Sep-

tember 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.

17. Leontiev D. Development of the National System of Medicine Reference Substances in Ukraine. Pharmaceutical Reference Stan-

dards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.

## ОБ АВТОРАХ

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Украина, 61085, Харьков, ул. Астрономическая, 33.  
 Леонтьев Дмитрий Анатольевич. Заместитель директора по научной работе, начальник отдела валидации и стандартных образцов, канд. фарм. наук.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Леонтьев Дмитрий Анатольевич; [leontievd@yahoo.com](mailto:leontievd@yahoo.com)

# THE SYSTEM OF SECONDARY REFERENCE STANDARDS IN DRUG QUALITY CONTROL LABORATORIES

D. A. Leontiev

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», 61085, Kharkov, Ukraine

**Abstract:** Pharmaceutical reference standards systems have been analyzed. The imperfections of a one-level system have been demonstrated. It has been shown that for making a reliable decision on the quality of medicines one needs to use a two-level system, an important part of which is the system of secondary reference standards (SRS) of a facility. The article describes the experience in the development and implementation of the SRS system in Ukraine within the transition to a two-level system.

**Key words:** reference standards; quality control of medicines; the system of secondary reference standards of a facility.

**For citation:** Leontiev DA. The system of secondary reference standards in drug quality control laboratories. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2016; (1): 50–55.

## REFERENCES

- 5.12. Reference standards. European Pharmacopoeia 8th edition. P. 699–702. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe — 7 allée Kastner. CS 30026, F-67081 Strasbourg, France. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep802/>.
- Standard samples of structure and properties of substances and materials. Interstate standards. GOST 8.315–97. Interstate Council for Standardization, Metrology and Certification. Minsk; 1997 (in Russian).
- Analytical Data — Interpretation and Treatment. The United States Pharmacopoeia. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. USP 36–NF 31. Online Edition.
- International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. ISO, Geneva; 1993.
- Leontiev DA. Pharmaceutical standard samples. In: Georgievskiy VP, ed. Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines. V. 3. Kharkov: NTMT; 2012. P. 1064–1118 (in Russian).
- ISO. 17025:2005. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva: ISO; 2005.
- Wolf B, Ermer J. Use of Reference Standards and Quality Control: experiences and unmet needs. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.
- State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
- Arzamastsev AP, Dorofeev VL, Sadchikova NP. State standard drug samples (project of general pharmacopoeia article). Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy i gosudarstvennogo kontrolya lekarstvennykh sredstv 2000; (3): 24–26 (in Russian).
- Reference Standards. The United State Pharmacopoeia. Rockville: The United State Pharmacopoeial Convention, Inc. USP 37–NF 32. P. 46–48. Online Edition.
- GMP PIC/S. Available from: <http://www.picscheme.org/publication.php>.
- EU GMP. Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/eud-ralext/vol-4/index.en.htm>.
- Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use quality overall summary of module 2 and module 3: quality (CPMP/ICH/2887/99 - Quality), July 2003. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002725.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002725.pdf).
- Jean-Louis Robert. Assessors viewpoint: expectations and findings in dossiers. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.
- Clark J. Pharmaceutical Reference Standards at US FDA: Review and cGMP. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.
- Hecker T. Inspector's viewpoint: expectations and findings in GMP inspections. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.
- Leontiev D. Development of the National System of Medicine Reference Substances in Ukraine. Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium organized by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe. 3–4 September 2012, Strasbourg, France. Available from: <http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#966>.

## AUTHORS

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Astronomicheskaya street, 33, Kharkov, 61085, Ukraine.  
 Leontiev DA. Deputy Director for Science, Head of Validation and standard samples department. Candidate of Pharmaceutical Sciences.