Лекция 2

# *Основные цели, задачи и принципы стандартизации. Научные, методологические и теоретические основы стандартизации фармацевтической продукции. Роль стандартизации в обеспечении качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.*

***К.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.***

# *Цели и задачи стандартизации фармацевтической продукции*

## *Цели стандартизации:*

• Обеспечение воспроизводимой эффективности и токсикологической безопасности каждой серии лекарственных средств.

• Гармонизация национальных спецификаций с требованиями международных фармакопей (USP, Ph. Eur., BP) и ICH.

• Защита фармацевтического рынка от фальсифицированной, недоброкачественной и контрафактной продукции.

## *Задачи стандартизации:*

• Установление единых нормативов качества, методов химического, физико-химического и биологического анализа.

• Разработка и аттестация Государственных стандартных образцов (ГСО) и фармакопейных стандартных образцов (ФСО).

• Валидация аналитических методик контроля качества на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата.

# *Фундаментальные принципы фармацевтической стандартизации*

| *1. Принцип системности* | *2. Принцип непрерывности* | *3. Принцип гармонизации* | *4. Принцип доказательности* |
|---|---|---|---|
| • Охват всех этапов R&D, производства, хранения и дистрибьюции<br>• Взаимосвязь ФС с техническими регламентами | • Периодическая пересмотр стандартов (Re-evaluating)<br>• Учет прогресса analytical chemistry & biotechnology | • Конвергенция с монографиями ICH, Ph. Eur., USP<br>• Единые требования к валидации (ICH Q2) | • Строгое биофармацевтическое и клиническое обоснование норм<br>• Статистическая обработка результатов |

# *Иерархическая система нормативной документации по стандартизации*

| *Уровень документа* | *Обозначение / Тип* | *Юридический статус* | *Сфера распространения* | *Основное содержание* |
|---|---|---|---|---|
| **Межгосударственный** | Фармакопея ЕАЭС / Ph. Eur. / USP | Обязательный (законодательный) | Единое фармацевтическое пространство | Общие монографии, стандартные методы, базовые нормы качества. |
| **Национальный** | Государственная Фармакопея (ГФ) | Обязательный (государственный) | Субъекты обращения ЛС государства | Общие фармакопейные статьи (ОФС) и монографии на субстанции. |
| **Препаратный** | Фармакопейная статья (ФС / НД) | Обязательный для данного ЛС | Конкретный лекарственный препарат | Спецификация качества, методы идентификации и количественного анализа. |
| **Предприятия** | Стандарт предприятия (STP / SOP) | Локальный нормативный акт | Конкретная производственная площадка | Технологический регламент, стандартные операционные процедуры. |

# *Пирамида обеспечения качества в концепции жизненного цикла ЛС*

***Quality by Design (QbD / ICH Q8)***
Формирование качества на этапе R&D: определение QTPP, CQA, CPP и Design Space.

***Quality Risk Management (QRM / ICH Q9)***
Систематическая оценка, контроль, связь и обзор рисков для качества на всех этапах.

***Pharmaceutical Quality System (PQS / ICH Q10)***
Модель системы качества: мониторинг процессов, CAPA, управление изменениями.

***Good Manufacturing Practice (GMP / GxP)***
Надлежащая производственная практика: стандарт производственной среды и контроля.

# *Теоретические основы формирования фармакопейного анализа*

### *Химическая идентификация*

Применение спектральных методов (FTIR, UV-Vis), масс-спектрометрии и хроматографических параметров (R_t) для однозначного установления подлинности структуры.

### *Профилирование примесей*

Нормирование родственных примесей (Organic Impurities), остаточных органических растворителей (ICH Q3C) и элементарных примесей (ICH Q3D).

### *Биофармацевтический контроль*

Тесты «Растворение» (Dissolution Test) как in vitro эквивалент биодоступности пероральных твердых дозированных лекарственных форм.

# *Критический сравнительный анализ подходов к стандартизации*

| *Критерий сравнения* | *Фармацевтические субстанции (API)* | *Готовые лекарственные формы (ГЛФ)* | *Фитопрепараты / Растительное сырье* |
|---|---|---|---|
| **Объект нормирования** | Индивидуальная химическая молекула со строгой химической формулой. | Многокомпонентная система (API + вспомогательные вещества). | Сложная многокомпонентная матрица (экстракты, настойки). |
| **Подлинность** | FTIR спектроскопия, ЯМР, температура плавления. | ВЭЖХ совпадение R_t, спектральное соответствие DAD. | ВЭЖХ/ТСХ профилирование («Fingerprint»), химические маркеры. |
| **Количественная оценка** | Титриметрия, ВЭЖХ/УВЖХ (основное вещество 98.0–102.0%). | ВЭЖХ количественное определение активных ингредиентов (95.0–105.0%). | Сумма БАВ в пересчете на маркер или групповые стандарты. |
| **Специфичный контроль** | Остаточные растворители (ICH Q3C), полиморфизм. | Однородность дозирования (Content Uniformity), распадаемость. | Пестициды, тяжелые металлы (Pb, Cd, Hg, As), микотоксины. |

# *Классификация стандартных образцов в фармацевтическом анализе*

### *ГСО / ФСО (Primary Standard)*

Первичные стандартные образцы, аттестованные абсолютными методами. Высочайшая метрологическая прослеживаемость.

### *Рабочие стандарты (Secondary Standard)*

Вторичные стандарты предприятия, аттестованные относительно ГСО/ФСО. Используются для рутинного QC.

### *Стандарты примесей (Impurity Standard)*

Квалифицированные образцы продуктов деградации и родственных примесей для идентификации и количественной оценки.

### *Изотопные стандарты (Internal Standard)*

Стабильно меченые изотопами соединения (2H, 13C, 15N) для масс-спектрометрического анализа (LC-MS/MS).

# *Метрологическое обеспечение фармацевтической стандартизации*

## *Принципы метрологической прослеживаемости:*

• Установление неразрывной цепи поверок/калибровок аналитического оборудования относительно эталонов SI.

• Оценка неопределенности измерений (Measurement Uncertainty) при установлении численных пределов в спецификациях.

• Калибровка и квалификация спектрофотометров, хроматографов и аналитических весов по регламентам OQ/PQ.

## *Статистический контроль качества:*

• Применение статистического управления процессами (Statistical Process Control — SPC) в промышленном выпуске.

• Расчет индексов воспроизводимости процесса (C_p, C_pk) для выявления негативных трендов качества до выхода за пределы спецификации.

• Обработка результатов межлабораторных сличения и контрольных испытаний.

# *Валидационные характеристики аналитических методик (ICH Q2 (R1))*

| *Валидационный параметр* | *Сущность испытания* | *Методология оценки* | *Критерий приемлемости* |
|---|---|---|---|
| **Специфичность (Specificity)** | Подтверждение отсутствия влияния матрицы и примесей на аналитический сигнал. | Введение селективных добавок, анализ растворителей, PDA детекция. | Отсутствие интерференции пиков, чистота пика (Peak Purity > 0.999). |
| **Линейность (Linearity)** | Оценка пропорциональности между концентрацией аналита и сигналом прибора. | Анализ не менее 5 концентраций в диапазоне 80–120% или 50–150%. | Коэффициент корреляции $R^2 \geq 0.999$, y-пересечение < 2.0% от целевого. |
| **Правильность (Accuracy)** | Оценка степени близости полученного результата к истинному значению. | Метод добавок (Spiking) на 3 уровнях концентрации (80%, 100%, 120%). | Средний процент открываемости (Recovery) в пределе 98.0–102.0%. |
| **Прецизионность (Precision)** | Сходимость (Repeatability) и внутрилабораторная воспроизводимость. | Анализ 6 параллельных навесок одной серии или 9 измерений (3x3). | Относительное стандартное отклонение RSD ≤ 2.0% (для количественного определения). |

# *Роль стандартизации в обеспечении биологической безопасности*

### *Тест на стерильность (Sterility)*

Фармакопейное испытание мембранной фильтрацией или прямым посевом. Гарантия отсутствия жизнеспособных микроорганизмов в инъекционных ЛФ.

### *Бактериальные эндотоксины (LAL-test)*

Количественный контроль пирогенности с использованием лизата амебоцитов Limulus. Пределы нормируются исходя из максимальной дозы ЛС.

### *Микробиологическая чистота*

Нормирование обще микробного числа (ТАМС) и грибов (ТУМС) для нестерильных ЛФ, а также отсутствие патогенов (E. coli, S. aureus, P. aeruginosa).

# *Стандартизация условий хранения и испытаний на стабильность*

## *Климатическое зонирование (ICH Q1A):*

• Зона I и II: Умеренный и сухой средиземноморский климат (25°C / 60% RH).

• Зона III и IVa: Жаркий сухой и влажный тропический климат (30°C / 65% RH).

• Зона IVb: Жаркий и очень влажный климат (30°C / 75% RH) — наиболее жесткие требования к упаковке.

## *Режимы стрессовых и ускоренных испытаний:*

• Ускоренные испытания (Accelerated Testing): 40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH в течение 6 месяцев для обоснования срока годности.

• Стресс-тестирование (Stress Testing): Кислый/щелочной гидролиз, окисление, фотолиз и термическое воздействие для идентификации продуктов деградации.

• Установление периода повторного контроля (Re-test Period) для фармацевтических субстанций.

# *Стандартизация первичных и вторичных упаковочных материалов*

| *Материал упаковки* | *Класс / Тип* | *Стандартизуемые показатели* | *Нормативный стандарт* |
|---|---|---|---|
| **Фармацевтическое стекло** | Тип I (Боросиликатное), Тип II/III (Натриево-известковое) | Гидролитическая стойкость (выщелачивание), светопропускание. | Ph. Eur. 3.2.1 / USP <660> |
| **Полимеры и пластики** | ПВХ, ПВХ/ПВДХ, ПЭВД, ПЭНД, Полипропилен | Экстрагируемые вещества (Extractables), вымываемые соединения (Leachables). | Ph. Eur. 3.1 / USP <661> |
| **Эластомеры и резины** | Хлоробутиловые и бромобутиловые пробки | Остаточные ускорители вулканизации, мутность вытяжки, упругость. | Ph. Eur. 3.2.9 / USP <381> |
| **Алюминиевая фольга** | Фольга гладкая / лакированная (блистеры) | Толщина слоя, прочность на прокол, адгезия термолака, герметичность. | ГОСТ / EN 13869 / ЕАЭС |

# *Сквозной процессный контроль (In-Process Control — IPC)*

| *IPC-1: Сырье и материалы* | *IPC-2: Стадия грануляции/смешивания* | *IPC-3: Таблетирование / Прессование* | *IPC-4: Фасовка и упаковка* |
|---|---|---|---|
| • Анализ входного контроля по спецификации (CoA)<br>• Проверка условий транспортировки и целостности тар | • Однородность распределения API (Blend Uniformity)<br>• Влажность гранулята (Loss on Drying — LOD) | • Средняя масса и однородность массы<br>• Прочность на излом, истираемость, прочность на раздавливание | • Герметичность блистеров (Bubble emission test)<br>• Считывание 2D DataMatrix кодов маркировки |

# *Цифровизация стандартизации: Процессная аналитическая технология (PAT)*

## *Инструменты Real-Time Release Testing (RTRT):*

• Внедрение БИК-спектроскопии (Near-Infrared / NIR) in-line для непрерывного контроля кинетики смешивания порошков.

• Рамановская спектроскопия (Raman) on-line для оценки кристаллизационных процессов и полиморфных переходов в реакторе.

• Сокращение времени карантинного хранения готовой продукции за счет автоматического подтверждения качества.

## *Цифровые паспорта качества и фармакопеи:*

• Переход к машиночитаемым монографиям фармакопей (Machine-Readable Pharmacopoeias).

• Интеграция систем LIMS (Laboratory Information Management System) с инженерными модулями MES и ERP завода.

• Обеспечение целостности данных (Data Integrity / ALCOA+) на всех этапах фармакопейного анализа.

# *Сравнительный анализ международных подходов к гармонизации стандартов*

| *Организация / Фармакопея* | *Географическая область* | *Ключевые гармонизированные разделы* | *Механизм интеграции* |
|---|---|---|---|
| **ICH (International Council for Harmonisation)** | ЕС, США, Япония, ЕАЭС, Швейцария и др. | Качество (Q1-Q14): стабильность, примеси, валидация, QbD. | Разработка общих руководств (Guidelines), внедряемых в национальные законы. |
| **Европейская Фармакопея (Ph. Eur.)** | 39 стран-членов Совета Европы | Общие методы анализа, контейнеры, монографии на биологические ЛС. | Обязательное прямое действие на территории всех государств-участников. |
| **Фармакопея ЕАЭС** | Государства-члены ЕАЭС | Гармонизация фармакопейных статей, общие требования к лекарственным формам. | Утверждение решениями Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК). |
| **Международная Фармакопея (Ph. Int. / ВОЗ)** | Глобальный уровень (развивающиеся страны) | Стандарты для жизненно необходимых ЛС (ОНЛС), противомалярийные/АРВ препараты. | Рекомендательный статус для формирования национальных стандартов. |

# *Выводы*

1. Научно-методологическая роль: Стандартизация фармацевтической продукции представляет собой комплексную научную дисциплину, объединяющую методы химического, физико-химического, биологического и математического анализа для нормирования показателей качества на всех этапах жизненного цикла ЛС.

2. Гарантия терапевтической эквивалентности: Внедрение стандартизованных требований к фармацевтическим субстанциям, вспомогательным веществам и технологическим процессам обеспечивают постоянство состава и воспроизводимость профиля высвобождения, определяя терапевтическую эффективность и химическую безопасность.

3. Валидационный базис: Современная фармакопейная стандартизация неразрывно связана с международной системой GxP и концепцией Quality by Design (QbD), при которой качество не только контролируется в готовой продукции, но и закладывается на этапе проектирования с применением валидированных методик анализа (ICH Q2).

4. Вектор международной интеграции: Перспективное развитие отрасли определяется глобальной гармонизацией Фармакопейных статей (ICH, ЕАЭС, Ph. Eur.) и цифровизацией аналитического контроля на основе процессной аналитической технологии (PAT) и систем Real-Time Release Testing.