

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Концепция метрологического обеспечения на 2023-2025г.г.

Ред.01

г. Москва
19.12.2023

Концепция метрологического обеспечения в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения

I. Общие положения

Метрологическое обеспечение состоит в установлении и применении научных и организационных основ, технических средств, правил и норм, необходимых для достижения единства и требуемой точности измерений. В настоящее время основной тенденцией в развитии метрологического обеспечения является переход от существовавшей ранее сравнительно узкой задачи обеспечения единства и требуемой точности измерений к принципиально новой задаче обеспечения качества измерений.

Качество измерений характеризует совокупность свойств средств измерения, обеспечивающих получение в установленный срок результатов измерений с требуемыми точностью (размером допускаемых погрешностей), достоверностью, правильностью, сходимостью и воспроизводимостью.

В сфере обращения лекарственных средств в настоящее время создана стройная система стандартизации, основывающаяся на требованиях Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В соответствии со статьей 4 данного закона: качество лекарственного средства - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа.

При этом разделяют следующие стандарты в области лекарственных средств:

общая фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства для медицинского применения, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам;

фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства для медицинского применения;

нормативная документация - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих измерений показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем;

В соответствии со статьей 7 Федерального закона № 61-ФЗ под государственной фармакопеей понимается свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей. Разработка общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и включение их в государственную фармакопею осуществляются в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Утверждение общих фармакопейных статей, фармакопейных статей, издание государственной фармакопеи осуществляет Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Таким образом, в области лекарственных средств существует разработанная система стандартизации, которая не является частью стандартизации, входящей в систему ГОСТ Р.

Следует отметить, что во всем мире стандартизация лекарственных средств не относится к области технического регулирования и осуществляется специальными организациями, которые представляют собой либо регуляторные органы в сфере обращения медицинской продукции, такие как Европейский Директорат по качеству медицинской продукции (European Directorate on the Quality of Medicines; EDQM), либо специальные отделения национальной фармакопеи, такие как Американская Фармакопея (USP).

Дополнительно следует отметить, что данный подход в настоящее время поддерживается разработкой совместных документов государств-участников Евразийского экономического союза по гармонизации фармакопейных требований и создания единой Государственной Фармакопеи государств-участниц Союза.

Метрологическое обеспечение методик, используемых в контроле качества лекарственных средств, основывается на валидации данных методик по фармакопейным требованиям, что отражено в соответствующих монографиях Фармакопеи ЕАЭСⁱ и Государственной фармакопеи Российской Федерацииⁱⁱ и Решениях Коллегии Евразийской экономической Комиссииⁱⁱⁱ.

Подтверждение воспроизводимости данных методик, в рамках регистрации лекарственного препарата, обеспечивает возможность использования утвержденных в ходе регистрации методик контрольными лабораториями. Нормативная документация на лекарственный препарат содержит подробное описание методики, ее характеристики и требования к качеству лекарственного препарата, измеряемого с использованием данной методики.

В целях обеспечения единства измерений, обеспечения достоверности измерений, применяемых в методах контроля качества лекарственных средств Министерством здравоохранения Российской Федерации приказом от 20.03.2020 №202 «О Метрологической службе Министерства здравоохранения Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения» была создана Метрологическая служба в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения (далее – Метрологическая служба).

Деятельность метрологической службы Минздрава России состоит в достижении и поддержании единства измерений в соответствии с законодательными актами, а также правилами и нормами, установленными государственными стандартами и другими нормативными документами по обеспечению единства измерений.

Важнейшей концепцией для обеспечения сопоставимости результатов измерений является метрологическая прослеживаемость результатов. Метрологическую прослеживаемость обеспечивают результаты калибровки, полученных при использовании сертифицированных стандартных образцов, представленных поставщиками стандартных образцов, соответствующих требованиям ISO 17034.

В отношении лекарственных средств в качестве сертифицированных стандартных образцов выступают фармакопейные стандартные образцы. Фармакопейные стандартные образцы, аттестованные в установленном порядке, включаются в фармакопейные методики контроля качества лекарственных средств.

В связи с тем, что для контроля качества каждого лекарственного препарата используются индивидуальные методики, связанные с высокой вариабельностью состава и формы выпуска, для лекарственного препарата требуется проведение индивидуальной аттестации каждой методики, а так как состав лекарственного препарата периодически меняется, это также потребует постоянной переаттестации методик.

Подтверждение воспроизводимости данных методик, в рамках регистрации лекарственного препарата, обеспечивает возможность использования утвержденных в ходе регистрации методик контрольными лабораториями. Нормативная документация на лекарственный препарат содержит подробное описание методики, её характеристики и требования к качеству лекарственного препарата, измеряемого с использованием данной методики.

Единство измерений в сфере обращения лекарственных средств в соответствии с Федеральным законом от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об

обеспечении единства измерений» дополнительно обеспечивается требованиями к производству и контролю качества лекарственных средств, изложенными в Решении Совета Евразийского экономического союза от 03 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (далее – Решение № 77). Соответствие требованиям Правилам надлежащей производственной практики (далее – Правила GMP) является обязательным требованием при получении лицензии на производство лекарственных средств, а также при проведении инспектирования с целью получения сертификата соответствия Правилам GMP. Наличие сертификата GMP является обязательным при подаче заявления на регистрацию лекарственных препаратов, либо внесение изменений в регистрационное досье.

В Правилах GMP приводятся требования к помещениям и оборудованию, ведению документации и др., обеспечивающим фармацевтическую систему качества при производстве лекарственных средств.

Помимо общих требований к соответствующей калибровке и поверке оборудования и технических систем, Правила GMP содержат Приложение № 15 «Требования к квалификации и валидации», которые содержат описание принципов квалификации и валидации, применимых к помещениям, оборудованию и инженерным системам, используемым для производства лекарственных препаратов, а также к процессам производства лекарственных препаратов. В целях реализации указанных требований производитель осуществляет контроль критических аспектов своей деятельности посредством квалификации и валидации процессов производства и оборудования на всех стадиях жизненного цикла фармацевтической продукции (далее - продукция) и процесса ее производства.

II. Состояние метрологического обеспечения в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения

В настоящее время Метрологическую службу Минздрава России возглавляет Главный метролог Министерства здравоохранения Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения, являющийся руководителем ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.03.2022 № 127 «Об утверждении состава Метрологической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения» в состав Метрологической службы Минздрава России входят представители Минздрава России, Росздравнадзора и их подведомственные организации:

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора.

К основным функциям Метрологической службы Минздрава России в соответствии с приказом Минздрава России от 20.03.2020 № 202 относятся:

- развитие системы метрологического обеспечения в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения;
- разработка фармакопейных статей и общих фармакопейных статей;
- обеспечение отрасли фармакопейными стандартными образцами, стандартными образцами и рабочими стандартными образцами¹.

В рамках реализации функций, установленных приказом Минздрава России от 20.03.2020 № 202, в метрологическую службу входят Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и Служба фармакопейных стандартных образцов и фармакопейных исследований.

Институтом фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств в 2023 году подготовлена утверждена приказом Минздрава России от 20.07.2023 № 377 Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. На данный момент в XV издание Государственной фармакопеи (в соответствии с Приказом Минздрава России от 25.08.2023 № 448) входят 322 общих фармакопейных статей и 576 фармакопейных статей.

Все общие фармакопейные статьи существенно переработаны и гармонизированы с Фармакопеей ЕАЭС и международными требованиями. В XV издание в основном вошли фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции синтетического происхождения, являющиеся наиболее значимыми для здравоохранения и востребованными на фармацевтическом рынке. В методы испытаний лекарственных средств включаются в обязательном порядке национальные фармакопейные стандартные образцы, аттестацию которых проводит Служба фармакопейных стандартных образцов и фармакопейных исследований.

В 2023 году был запущен Форум Государственной фармакопеи, который стал платформой для активного общественного обсуждения проектов, разрабатываемых общих фармакопейных статей и фармакопейных статей.

Служба фармакопейных стандартных образцов и фармакопейных исследований проводит комплекс работ по аттестации фармакопейных стандартных образцов.

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания, утверждённая приказом Минздрава России от 31.10.2018 № 749; общая фармакопейная статья ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы».

Службой проведен анализ, прогнозирование и определение потребности в ФСО, на основании которых составлена программа по разработке ФСО на 2023 - 2024 год. В первую очередь в программу включены наиболее востребованные фармакопейные стандартные образцы по запросам от производителей лекарственных средств, по запросу от ассоциации фармацевтических производителей ЕАЭС, и для контроля качества лекарственных средств таких фармакотерапевтических групп, как: противомикробные препараты системного действия (в том числе антиретровирусные); противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии; противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные; препараты для лечения сахарного диабета; сердечно-сосудистой системы; противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы; противовоспалительные и противоревматические препараты; препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; антигистаминные средства системного действия и другие.

Кроме того, совместно с Минпромторгом с 2022 года проводятся работы по разработке стандартных образцов для контроля качества лекарственных препаратов, включённых в перечень ЖНВЛП. В рамках этой деятельности уже было аттестовано 86 фармакопейных стандартных образцов, включая 8 ФСО биологического происхождения для испытаний вакцин для профилактики гриппа. Работа продолжается и в 2023-2024 год (запланировано 26 ФСО).

На текущий момент в Реестре учреждения насчитывается более 250 фармакопейных стандартных образцов (более 80 МНН), в том числе примеси. В связи с выявлением генотоксичных примесей в препаратах группы сартанов аттестованы примеси N-нитрозодиэтиламина и N-нитрозадиметиламина.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России придерживается международных подходов к обеспечению единства измерений и стандартизации лекарственных средств путем обмена опытом с зарубежными партнерами.

В частности, поддерживаются тесные контакты с Институтом по контролю лекарственных препаратов синтетического происхождения (ICDC), входящим в сеть национальных институтов КНР по контролю продуктов питания и лекарственных средств (NIFDC). В рамках взаимодействия осуществляется ознакомление с подходами к разработке, производству и аттестации национальных стандартных образцов в КНР, прорабатывается возможность участия в совместных лабораторных исследованиях по утверждению стандартных образцов, в том числе фармакопейных стандартов.

На 2024 год запланировано заключение Меморандума о взаимопонимании между ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и ICDC для

документального отражения планов и намерений о сотрудничестве, в том числе в области разработки и аттестации стандартных образцов как одного из приоритетных направлений совместной работы.

III. Направления совершенствования метрологического обеспечения в сфере обращения лекарственных средства для медицинского применения на 2023-2025 гг.

В целях совершенствования метрологического обеспечения в сфере обращения лекарственных средств, единообразия подходов к проведению испытаний и обеспечения фармацевтической промышленности необходимыми компетенциями и материалами предлагается комплекс мероприятий, с перспективным планированием до 2026 года, по четырем основным направлениям:

1. Формирование единых методологических подходов к проведению испытаний лекарственных средств;
2. Материальное обеспечение проведения испытаний национальными стандартными образцами и эталонными материалами;
3. Повышение уровня компетенций сотрудников испытательных лабораторий по контролю качества лекарственных средств;
4. Международное сотрудничество по вопросам стандартизации лекарственных средств.



I. Формирование единых методологических подходов к проведению испытаний лекарственных средств

Основой формирования единых методологических подходов к проведению испытаний лекарственных средств является развитие фармакопейных требований как в рамках национальной государственной фармакопеи Российской Федерации, так и в рамках развития Фармакопеи ЕАЭС, включая внедрение современных методов исследований, переход на

методы количественного определения, отказ от методик испытания *in vivo* в пользу методик *in vitro*, включение в общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи национальных стандартных образцов.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках проведения научно-исследовательских работ обладает высоким потенциалом развития методологических основ стандартизации лекарственных средств. Результаты выполняемых работ могут быть опубликованы в форме руководств и методических рекомендаций для фармацевтической отрасли, включая документы Евразийской экономической комиссии.

Важным аспектом является привлечение к стандартизации наиболее широких слоев специалистов отрасли. Например, путем участия в экспертных секциях Института фармакопей и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств.

II. Материальное обеспечение проведения испытаний национальными стандартными образцами и эталонными материалами

Обеспечение национальных потребностей в стандартных и эталонных образцах, применяемых в фармацевтической промышленности, является важной задачей метрологической службы.

В этих целях предполагается проводить дальнейшую работу по расширению реестра фармакопейных стандартных образцов за счет аттестации новых типов (активных веществ, вспомогательных веществ, примесей, смесей веществ); расширение номенклатурной базы стандартов с включением таких эталонных образцов, как: растворы для калибровки; фиксаж; эталонные растворы.

Важной задачей является синтез труднодоступных и приоритетных веществ, для последующей их аттестации в качестве ФСО.

Перед Службой фармакопейных стандартных образцов и фармакопейных исследований ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России стоит задача пройти аккредитацию на соответствие требованиям ISO 17034 и ISO 17025 в целях повышения компетентности и качества работы.

Важным аспектом в работе по обеспечению фармакопейными стандартными образцами является международное сотрудничество путем взаимного обмена опытом, консультаций и работы по сближению требований и взаимному признанию результатов аттестации.

III. Повышение уровня компетенций сотрудников испытательных лабораторий по контролю качества лекарственных средств.

Метрологическая служба Минздрава России видит свою важную роль в повышении уровня доверия к результатам испытаний лекарственных средств, проводимых в испытательных лабораториях. С целью формирования единых стандартов в процедурах оценки качества лекарственных средств

предлагается расширить перечень образовательных программ, проводимых на базе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, с введением как теоретических, так и практических основ проведения испытаний ЛС с применением современного лабораторного оборудования.

Подтверждение компетентности лабораторий производителей лекарственных средств и контрольно-испытательных лабораторий, проводящих измерения с целью осуществления контроля качества лекарственных средств подтверждается проведением межлабораторных сличительных исследований (МСИ) как на национальном уровне, так и с участием международных провайдеров МСИ.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России ставит перед собой задачу пройти аккредитацию как провайдер МСИ на соответствие требованиям ГОСТ Р ISO 17043 в целях организации МСИ с участием производителей и экспертных организаций в рамках ЕАЭС, СНГ и других дружественных стран.

IV. Международное сотрудничество по вопросам стандартизации лекарственных средств.

Международное сотрудничество по вопросам стандартизации лекарственных средств является основой для дальнейшего развития доверия к качеству импортируемых в Российскую Федерацию лекарственных средств, взаимного признания результатов испытаний, использования международных стандартных образцов.

В целях развития международного сотрудничества с дружественными странами, в первую очередь с странами с развитой фармацевтической промышленностью как Китай и Индия, предполагается:

- налаживание сотрудничества с китайской и индийской фармакопеями;
- подписание меморандума с Институтом по контролю лекарственных препаратов синтетического происхождения (ICDC);
- проведение межлабораторных сличительных исследований;
- обмен опытом по аттестации фармакопейных стандартных образцов.

1.¹ Общая фармакопейная статья 2.3.14.0 «Валидация аналитических методик», Фармакопея ЕАЭС, Том I, часть II

2. Общая фармакопейная статья 2.3.15.0 «Верификация фармакопейных методик», Фармакопея ЕАЭС, Том I, часть II

3. ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик»; ГФ РФ IVX издание, Том 1

4. Решение Коллегии Евразийской экономической Комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств»