

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-173-181>  
УДК 615.12



Обзорная статья/Review article

## Метрологические требования к измерительному оборудованию (обзор)

Н. В. Шинева<sup>1\*</sup>, М. В. Гаврилин<sup>1</sup>, Ю. А. Старчак<sup>1</sup>, С. В. Макаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

\*Контактное лицо: Шинева Надежда Валериевна. E-mail: shinevanv@expmed.ru

ORCID: Н. В. Шинева – <https://orcid.org/0000-0003-1241-2355>; М. В. Гаврилин – <https://orcid.org/0000-0002-2988-8627>; Ю. А. Старчак – <https://orcid.org/0000-0002-3820-7811>; С. В. Макаров – <https://orcid.org/0000-0003-0012-2537>.

Статья поступила: 21.04.2020. Статья принята в печать: 20.08.2020. Статья опубликована: 28.08.2020

### Резюме

**Введение.** Квалификация оборудования является одним из краеугольных камней обеспечения качества лекарственных средств, которые обеспечивают постоянство метрологических характеристик. Необходимость формирования отечественных руководств к проведению процесса квалификации средств измерений и гармонизация его с европейскими и американскими требованиями, позволит повысить качество лекарственных препаратов, выпускаемых в Российской Федерации, и повысит их конкурентоспособность на мировом фармацевтическом рынке.

**Текст.** Цель настоящего обзора – анализ отечественной законодательной базы, которая регламентирует постоянство метрологических характеристик средств измерений, применяемых в фармацевтической промышленности. В статье приводятся данные, характеризующие особенности подтверждения соответствия оборудования метрологическим требованиям с точки зрения различных нормативных документов, действующих на территории Российской Федерации.

**Заключение.** В статье нами продемонстрирована неоднозначность толкований отечественного законодательства и Европейских рекомендаций по качеству в сфере метрологических требований к средствам измерений. Разработка отечественного руководства, гармонизирующего метрологические требования к оборудованию, позволит сфокусироваться на результате и качестве лекарственных средств, а также устранил неоднозначность толкований отечественной законодательной базы.

**Ключевые слова:** лабораторное оборудование, аналитическое оборудование, измерительная техника, квалификация оборудования, контроль качества лекарственных средств, Государственная фармакопея, стандарты качества лекарственных средств, метрологические требования, калибровка оборудования.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали непосредственное участие в подборе и анализе материалов, обсуждении текста статьи. Ю. А. Старчак и Н. В. Шинева участвовали в написании текста статьи.

**Для цитирования:** Шинева Н. В., Гаврилин М. В., Старчак Ю. А., Макаров С. В. Метрологические требования к измерительному оборудованию. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(3):173–181. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-173-181>

## Metrological Requirements to Measuring Equipment (Review)

Nadezhda V. Shineva<sup>1\*</sup>, Mikhail V. Gavrilin<sup>1</sup>, Yuliya A. Starchak<sup>1</sup>, Sergey V. Makarov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation), 8/2, Petrovsky boulevard, Moscow, 127051, Russia

\*Corresponding author: Nadezhda V. Shineva. E-mail: shinevanv@expmed.ru

ORCID: Nadezhda V. Shineva – <https://orcid.org/0000-0003-1241-2355>; Mikhail V. Gavrilin – <https://orcid.org/0000-0002-2988-8627>; Yuliya A. Starchak – <https://orcid.org/0000-0002-3820-7811>; Sergey V. Makarov – <https://orcid.org/0000-0003-0012-2537>.

Received: 21.04.2020. Revised: 20.08.2020. Published: 28.08.2020

### Abstract

**Introduction.** Qualification of equipment is one of the crucial aspects of quality assurance of medicinal products that ensures consistency of metrological characteristics. Elaboration of local guidances on qualification of measuring instruments, and harmonisation of the qualification procedure with the requirements of the European and American regulations will help to improve the quality of medicinal products manufactured in Russia and to facilitate their competitiveness on the global pharmaceutical market.

**Text.** The aim of this review is to analyse the Russian regulatory framework regarding the consistency of metrological characteristics of measuring equipment used in the pharmaceutical industry. The article contains information on the special aspects of confirmation of compliance of equipment to the metrological requirements stated in various regulatory documents in force in the Russian Federation.

**Conclusion.** The article demonstrates the ambiguity of interpretation of the Russian regulatory framework and European quality recommendations regarding metrological requirements to measuring equipment. Elaboration of the local guidance harmonizing metrological requirements to equipment will help to focus on the result and the quality of medicinal products, and to eliminate the ambiguity of interpretation of the Russian regulatory framework.

**Keywords:** laboratory equipment, analytical equipment, measuring instruments, equipment qualification, quality control of medicinal products, state pharmacopoeia, quality standards of medicinal products, metrological requirements, equipment calibration.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

© Шинева Н. В., Гаврилин М. В., Старчак Ю. А., Макаров С. В., 2020

© Shineva N. V., Gavrilin M. V., Starchak Yu. A., Makarov S. V., 2020

**Contribution of the authors.** All authors – data collection, analysis and systematisation. Yulia A. Starchak and Nadezhda V. Shineva – writing and revising the text.

**For citation:** Shineva N. V., Gavrilin M. V., Starchak Yu. A., Makarov S. V. Metrological requirements to measuring equipment. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):173–181. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-173-181>

## ВВЕДЕНИЕ

При проведении любых аналитических процедур в фармацевтическом анализе, закономерно ожидание результата, который позволяет получить обоснованное заключение о качестве лекарственного препарата. Но любой полученный результат имеет изначально неопределенные отклонения от такого же результата, полученного при предыдущем и последующем измерениях. Таким образом, при проведении аналитических процедур мы получаем неопределенный результат, т. е. интервал, в пределах которого находится реальное значение определяемой величины [1]. Делать выводы о достоверно подтвержденном качестве лекарственного препарата можно только в том случае, если полученный интервал проводимых измерений достаточно мал. Малой величины неопределенности при проведении аналитических процедур можно добиться только в том случае, если проведение измерений базируется на соблюдении требований национального или международного стандарта, в котором предусмотрены четыре важнейших процедуры: квалификация измерительного оборудования, валидация аналитических методик, проверка пригодности хроматографической системы и разработанная система стандартных образцов. Только в этом случае, при проведении измерений, лаборатория может давать однозначное заключение о качестве лекарственного средства.

Среди всех вышеперечисленных процедур, именно квалификация измерительного оборудования играет важную роль в формировании системы качества в условиях фармацевтического предприятия (рисунок 1).



Рисунок 1. Пирамида Маслоу системы менеджмента качества

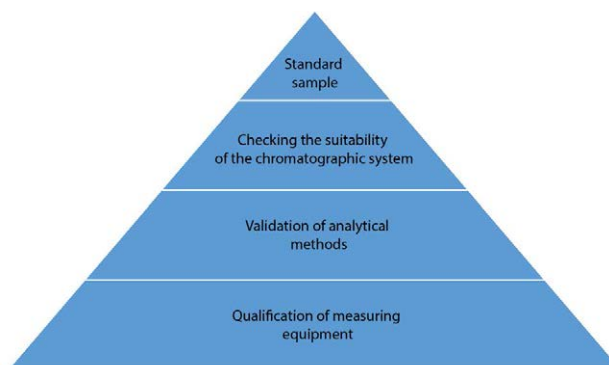


Figure 1. Maslow's pyramid of quality management system

Однако на всём постсоветском пространстве для оборудования, которое в той или иной степени используется в процессе измерений, должна проводиться процедура поверки [2] и целесообразность проведения процедуры квалификации, в большинстве случаев подвергается сомнению.

## МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

В начале нашей работы следует определиться с терминами, применяемыми метрологической службой. Исторически сложилось так, что используемая терминология, регламентируется различными федеральными законами, и достаточно часто не гармонизирована друг с другом как собственно и сами процессы, которые подпадают под эти термины. На основании федеральных законов и ГОСТов [2–4], действующих в настоящий момент на территории Российской Федерации, нами был составлен следующий глоссарий:

- валидация – документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости [3];
- верификация – подтверждение посредством представления объективных свидетельств того, что установленные требования были выполнены [4];
- измерительное оборудование – средства измерений, программные средства, эталоны, справочный материал, вспомогательная аппаратура или их комбинация, необходимые для процесса измерения [4];

- калибровка средств измерений – совокупность операций, выполняемых в целях определения действительных значений метрологических характеристик средств измерений [2];
- квалификация – действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам [3];
- метрологическое подтверждение пригодности – совокупность операций, проводимых с целью обеспечения соответствия измерительного оборудования требованиям к его предполагаемому использованию [4];
- метрологические требования – требования к влияющим на результат и показатели точности измерений характеристикам (параметрам) измерений, эталонов единиц величин, стандартных образцов, средств измерений, а также к условиям, при которых эти характеристики (параметры) должны быть обеспечены [2];
- поверка средств измерений (далее также поверка) – совокупность операций, выполняемых в целях подтверждения соответствия средств измерений метрологическим требованиям [2];
- спецификация – перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые границы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должен соответствовать материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. Понятие «соответствие спецификации» означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, соответствует приведенным критериям приемлемости [3];
- средство измерений – техническое средство, предназначенное для измерений [2].

Следует отметить различия в понятиях «поверка средств измерений» и «квалификация оборудования». Так, согласно ФЗ № 102 от 26.06.2008 «Об обеспечении единства измерений» [2], поверкой является совокупность операций, выполняемых в целях подтверждения соответствия средств измерений метрологическим требованиям. Тогда как квалификация аналитического оборудования для фармацевтических целей – экспериментальное и документальное подтверждение пригодности используемого оборудования для его целевого назначения в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи [3, 4]. То есть процедуру поверки в обязательном порядке должно проходить любое измерительное оборудование, которое принимает участие в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, в то время как квалификация – процесс, применимый к оборудованию, задействованному в специализированных отраслях промышленности. Таким образом, оборудование,

применяемое в фармацевтической промышленности, должно подвергаться как государственной поверке, так и процедуре квалификации в соответствии с требованиями GMP [3, 5].

## СУЩНОСТЬ ПРОЦЕССА КВАЛИФИКАЦИИ СРЕДСТВ ИЗМЕРЕНИЙ

Согласно требованиям надлежащей практики [3, 5], квалификация оборудования тесным образом связана с валидацией аналитических методик, так как в обязательном порядке должна предшествовать данному разделу жизненного цикла аналитического метода. Это связано в первую очередь с тем, что оборудование и есть та база проведения любого измерения, которая обеспечивает результат с контролируемой неопределенностью.

Квалификация оборудования состоит из нескольких взаимосвязанных процессов [6] и проводится под непосредственным контролем Пользователя / Заказчика оборудования, хотя Поставщик / Производитель / Контрактная организация также могут принимать непосредственное участие в процедуре квалификации.

Квалификация оборудования оказывает непосредственное (как положительное, так и отрицательное) влияние на результат измерений и на весь аналитический цикл.

Как показано на рисунке 2 [6, 7], процесс квалификации начинается с этапа I – квалификации проекта, в котором требования к оборудованию (специфика-



Рисунок 2. Схема процесса квалификации аналитического оборудования



Figure 2. Diagram of the analytical equipment qualification process

ция требований пользователя) сравниваются со спецификацией изготовителя оборудования. После заказа и поставки системы Заказчику следует этап II – квалификация монтажа. Этап начинается с проверки документации поставляемых компонентов, установки всех модулей, а также обучения, предоставляемого пользователям.

Во время этапа III – квалификации функционирования, прибор тестируется в лабораторных (стандартных) условиях, в процессе тестирования должно быть подтверждено соответствие работы прибора его заявленным техническим характеристикам. На IV этапе квалификации (квалификация эксплуатации) рассматривается пригодность прибора в реальных условиях использования [6].

Следует заметить, что полный цикл квалификации, включающий в себя все 4 этапа, должен быть выполнен при каждом поступлении нового прибора в лабораторию. При повторной квалификации работающего прибора, при процедурах профилактического обслуживания этапы квалификации могут быть осуществлены выборочно. Кроме того, определенные этапы квалификации должны быть обязательно применены к оборудованию в следующих случаях:

- при изменении положения аналитического прибора в условиях одной и той же лаборатории (в случаях, если прибор состоит из отдельных блоков), т. е. в процессе текущей реквалификации – этапы III и IV;
- после ремонта прибора – этапы III и IV;
- после переноса прибора на новую площадку – этапы II–IV;
- до и после модернизации прибора – этапы I–IV.

На данном этапе следует снова обозначить принципиальные различия между проверкой аналитического оборудования и его квалификацией. Так, согласно [2], проверка должна проводиться аккредитованными лабораториями, тогда как квалификация оборудования, как уже было сказано выше, проводится силами Поставщиков и/или Заказчиков оборудования. Первичная проверка средств измерений, как и квалификация оборудования, в обязательном порядке проводится перед вводом в эксплуатацию и после ремонта оборудования. Но, если периодическая проверка проводится с постоянной периодичностью (1 раз в год в большинстве случаев), то квалификация оборудования проводится, как уже было сказано, как в плановом порядке, так и в любых случаях вмешательства в работу средств измерений.

*Квалификация оборудования* – это системный процесс, результат большого количества отдельных действий, которые предусмотрены для каждого из этапов. Предусмотренные действия обычно выполняются в той последовательности, которая указана в таблице 1 [8]. В некоторых случаях более целесообразным считается выполнение объединения отдельных действий или выполнение его на другом этапе. Рядом с такими действиями должен стоять символ (↔). Если выполнение действия перенесено на другой этап, выполнять его на том этапе, где оно было изначально указано, не нужно. Важным является тот факт,

что предусмотренное действие выполнено, момент его выполнения менее значим.

Как уже было сказано, проводимые этапы квалификации проводятся целостно и часто достаточно трудно различить переход от этапа III к этапу IV. Международные эксперты утверждают, что резкого различия между этапом III и IV не существует [8], и в связи с этим некоторые испытания при проведении квалификации являются взаимозаменяемыми. Но в любом случае проведение каждого из этих этапов является обязательным.

## КВАЛИФИКАЦИЯ И ПОВЕРКА ИЗМЕРИТЕЛЬНОГО ОБОРУДОВАНИЯ: ОБЩНОСТЬ И ОТЛИЧИЯ

В настоящее время при проведении фармацевтического анализа чаще всего используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением спектрофотометрического или диодно-матричного детекторов. В связи с этим нами проведён анализ требований ГОСТ Р 8.772-2011 [9], выдвигающий требования к процедуре поверки оборудования, и рекомендаций Quality Management (QM) Documents [10] (в части их требований к ВЭЖХ-оборудованию) с целью определения принципиальных отличий двух обязательных процедур. Полученные результаты отражены в таблице 2. Для синхронизации данных процедура поверки была разбита на четыре этапа, соответствующих этапам квалификации.

Сразу следует отметить, что как при процедуре поверки, так и при процессе квалификации используются стандартные методики и реактивы, которые предусмотрены в технической документации, прилагаемой к оборудованию или нормативных актах.

Таким образом, мы видим, что при процедурах метрологической поверки и процесса квалификации оборудования применяются два отличающихся друг от друга подхода. Тогда как при поверке проверяются документация, внешний вид и работоспособность прибора в целом, с использованием методик, предусмотренных в технической документации производителя прибора, при проведении квалификации огромное внимание уделяется соответствию задач, предусмотренных для выполнения на оборудовании, комплектности прибора, работе каждого установленного узла и показателям точности результатов испытаний на основании методик предписанных в Европейском руководстве по качеству [10].

## ПРОВЕРКА ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, КАК ЧАСТЬ ПРОЦЕССА КВАЛИФИКАЦИИ ОБОРУДОВАНИЯ

Как часть управления рисками системы менеджмента качества, квалификация оборудования используется для определения уровня мероприятий, необ-



**Таблица 1. Сроки, условия выполнения и действия, выполняемые на каждом из этапов квалификации оборудования**

**Table 1. Terms, conditions of execution and actions performed at each stage of equipment qualification**

Этап I Квалификация проекта Stage I Project qualification	Этап II Квалификация монтажа Stage II Installation qualification	Этап III Квалификация функционирования Stage III Functioning qualification	Этап IV Квалификация эксплуатации Stage IV Operation qualification
<i>Сроки и условия выполнения Terms and conditions of execution</i>			
Перед закупкой нового оборудования Before purchasing new equipment	Монтаж каждой единицы оборудования (нового, старого или ранее установленного, но не прошедшего квалификацию) Installation of each piece of equipment (new, old or previously installed but not qualified)	После монтажа или крупного ремонта каждой единицы оборудования After installation or major repair of each piece of equipment	Периодически, с определенными интервалами времени для каждой единицы оборудования Periodically, at specific intervals for each piece of equipment
<i>Действия Actions</i>			
Подтверждение этапа I поставщика Confirmation of stage I supplier	Описание системы ↔ System Description ↔	Проверка технических характеристик Checking the technical characteristics	Профилактическое обслуживание и ремонт Preventive maintenance and repair
Подтверждение доступности надлежащего обслуживания со стороны производителя Confirmation of availability of proper service by the manufacturer	Доставка оборудования Equipment delivery		Эксплуатация, калибровка и техническое обслуживание Operation, Calibration and Maintenance
Пригодность оборудования для использования в лабораторных условиях Equipment suitability for use in laboratory conditions	Коммуникации / производственная площадка / окружающая среда Communication / production site / environment		
	Сеть и хранение данных ↔ Network and data storage ↔	Безопасное хранение, резервное копирование и архивирование данных Safe storage, backup and archiving of data	
	Сборка и монтаж Assembly and installation		
	Верификация установки ↔ Installation verification ↔	Тестирование аппаратных функций Testing hardware functions	Проверка рабочих характеристик Performance check

ходимых для демонстрации пригодности оборудования при использовании его по назначению. Например, при проведении анализа методом ВЭЖХ обязательным требованием является проверка пригодности хроматографической системы (в соответствии с требованиями ГФ XIV [11], EP [12], USP [6]), что следует рассматривать в качестве постоянного показателя производительности оборудования для его целевого использования. Таким образом, отслеживание данных пригодности хроматографической системы в контрольных результатах помогает выявить и понять потенциальные проблемы, и предпринять превентивные меры до того, как возникнет серьезная проблема.

Отдельно следует обозначить возможность использования теста пригодности хроматографической системы при проведении отдельных этапов квалификации аналитического оборудования. Ряд зарубежных авторов [13] представляют любопытную концепцию, согласно которой первоначальный этап квалифика-

ции эксплуатации проводится непосредственно после квалификации функционирования в момент приёмки и запуска оборудования в лаборатории, тогда как текущая квалификация эксплуатации проводится на основе проведённого теста проверки пригодности хроматографической системы. Несмотря на подобную практику, другие исследователи [7] проводят IV этап квалификации без дополнительной информации о данных теста проверки пригодности хроматографической системы, используя близкие к лабораторной реальности методики, которые выполняются за короткий промежуток времени.

Однако все эксперты сходятся в одном: показатели пригодности хроматографической системы полезны, и они часто предоставляют дополнительную информацию о производительности системы. Тем не менее до сих пор нет единого мнения, может ли тест проверки пригодности хроматографической системы полностью или в значительной степени заменить этап квалификации эксплуатации.

Таблица 2. Принципиальные различия в подходах к проведению процедур поверки и квалификации аналитического оборудования

Table 2. Fundamental differences in approaches to carrying out calibration procedures and qualification of analytical equipment

Наименование процесса	Период жизненного цикла оборудования	Процедура поверки	Процедура квалификации
Этап I Stage I	<p>Заказ оборудования у Поставщика / Производитель Ordering equipment from the Supplier / Manufacturer</p> <p>Поставка оборудования от Поставщика / Производитель Supply of equipment from the Supplier / Manufacturer</p>	<p>–</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● проверка комплектности хроматографа и номеров блоков паспортным данным;</li> <li>● исправность механизмов и крепёжных деталей;</li> <li>● чёткость маркировки</li> <li>● checking the completeness of the chromatograph and block numbers with passport data;</li> <li>● serviceability of mechanisms and fasteners;</li> <li>● legibility of marking</li> </ul>	<p>Подтверждение доступности надлежащего обслуживания со стороны производителя. Confirmation of the availability of proper service by the manufacturer. Equipment suitability for use in laboratory conditions</p> <p>–</p>
Этап II Stage II	<p>Монтаж каждой единицы оборудования (нового, старого или ранее установленного, но не прошедшего квалификацию) Installation of each piece of equipment (new, old or previously installed but not qualified)</p>	<p>–</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● монтаж оборудования;</li> <li>● проверка комплектности хроматографа и номеров блоков паспортным данным;</li> <li>● исправность механизмов и крепёжных деталей;</li> <li>● чёткость маркировки;</li> <li>● обучение пользователей</li> <li>● installation of equipment;</li> <li>● checking the completeness of the chromatograph and block numbers with passport data;</li> <li>● serviceability of mechanisms and fasteners;</li> <li>● legibility of marking;</li> <li>● user training</li> </ul>
Этап III Stage III	<p>После монтажа или крупного ремонта каждой единицы оборудования After installation or major repair of each piece of equipment</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● внешний осмотр;</li> <li>● определение уровня флуктуационных шумов нулевого сигнала;</li> <li>● определение дрейфа нулевого сигнала;</li> <li>● определение относительного среднего квадратичного отклонения (СКО) выходного сигнала,</li> <li>● определение относительного изменения параметров выходного сигнала за 8 ч непрерывной работы хроматографа;</li> <li>● определение показателей точности результатов измерений</li> <li>● visual inspection;</li> <li>● determination of the level of fluctuation noise of the zero signal;</li> <li>● determination of zero signal drift;</li> <li>● determination of the relative standard deviation (RMS) of the output signal,</li> <li>● determination of the relative change in the parameters of the output signal for 8 hours of continuous operation of the chromatograph;</li> <li>● determination of indicators of accuracy of measurement results</li> </ul>	<p>Тестирование аппаратных функций каждого узла оборудования: насосная система (скорость потока, состав подвижной фазы, соотношение градиента); инжектор (точность отбора пробы, точность внесения пробы); автосэмплер термостатный (точность термостатирования); термостат колонки (точность и постоянство термостатирования); детектор (в зависимости от вида детектора: линейность, постоянство длины волны, дрейф базовой линии, отношение сигнал/шум и т. п.) Testing the hardware functions of each hardware node: pumping system (flow rate, mobile phase composition, gradient ratio); injector (sampling accuracy, sampling accuracy); thermostatic autosampler (temperature control accuracy); column thermostat (accuracy and constancy of temperature control); detector (depending on the type of detector: linearity, wavelength constancy, baseline drift, signal-to-noise ratio, etc.)</p>

Наименование процесса	Период жизненного цикла оборудования	Процедура поверки	Процедура квалификации
Этап IV Stage IV	<p>Периодически, с определенными интервалами времени для каждой единицы оборудования</p> <p>Periodically, at specific intervals for each piece of equipment</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● внешний осмотр;</li> <li>● определение уровня флуктуационных шумов нулевого сигнала;</li> <li>● определение дрейфа нулевого сигнала;</li> <li>● определение относительного среднего квадратичного отклонения (СКО) выходного сигнала;</li> <li>● определение относительного изменения параметров выходного сигнала за 8 ч непрерывной работы хроматографа</li> <li>● visual inspection;</li> <li>● determination of the level of fluctuation noise of the zero signal;</li> <li>● determination of zero signal drift;</li> <li>● determination of the relative standard deviation (RMS) of the output signal;</li> <li>● determination of the relative change in the parameters of the output signal for 8 hours of continuous operation of the chromatograph</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● показатели пригодности хроматографической системы (в соответствии с ОФС «Хроматография» или любой другой валидированный метод);</li> <li>● площадь пика соединения;</li> <li>● относительное время удерживания;</li> <li>● отношение сигнал/шум;</li> <li>● точность дозирования инжектора</li> <li>● indicators of the suitability of the chromatographic system (in accordance with the General Pharmacopoeia Monograph «Chromatography» or any other validated method);</li> <li>● junction peak area;</li> <li>● relative retention time;</li> <li>● signal-to-noise ratio;</li> <li>● injector dosing accuracy</li> </ul>

## РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ РАБОТЫ ВЭЖХ, КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭТАПОВ III И IV КВАЛИФИКАЦИИ ОБОРУДОВАНИЯ

В связи с тем, что квалификация аналитического оборудования – процесс, осуществляемый непосредственно Пользователем и проводимый на системной основе, в статье мы приводим рекомендации Quality Management (QM) Documents [10]. В таблицах 3 и 4 отражены подходы Европейской фармакопеи к проведению этапов III и IV квалификации оборудования для основных узлов высокоэффективных жидкостных хроматографов, а также для некоторых наиболее часто используемых детекторов.

Как мы уже упоминали, в таблице 3 представлены рекомендуемые критерии приемлемости квалификации функционирования, которая заключается в проведении совокупности операций, подтверждающих действительные метрологические характеристики каждого узла измерительного средства. Но при обращении к глоссарию, который приведен в начале нашей статьи, мы видим, что именно эти функции присущи процессу калибровки средств измерений (согласно ФЗ от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» [2]). Таким образом, мы можем утверждать, что этап III (квалификация функционирования) фактически является процессом калибровки оборудования, что, в свою очередь, позволяет предположить о возможной взаимозаменяемости двух проводимых процедур.

Квалификацию эксплуатации, как и квалификацию функционирования, проводят согласно методикам, которые предлагаются в рекомендациях по качеству Европейской фармакопеи [10]. Однако большинство контролируемых параметров этапа IV относится к показателям пригодности хроматографической системы, что уже обсуждалось в тексте данной статьи. Таким образом, мы также приходим к выводу, что при проведении текущей квалификации эксплуатации в некоторых случаях целесообразно применять тесты пригодности хроматографической системы наряду с тестами, предлагаемыми Европейскими рекомендациями по качеству [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью использования средств измерений в фармации является получение достоверных данных о качестве лекарственного средства. Именно поэтапный процесс квалификации оборудования позволяет достичь этой цели и решить задачу получения максимально постоянных показаний с низкой величиной неопределенности.

В настоящее время в Российской Федерации используются руководства EDQM и FDA, на основании которых проводится квалификация измерительного оборудования в лабораториях. К сожалению, в нашей стране не существует авторитетного руководства или рекомендаций, которые бы учитывали современные реалии, возросшие требования к качеству лекарственных средств, а также, что немаловажно, особенности

**Таблица 3. Рекомендованные параметры работы ВЭЖХ, определяемые при проведении этапа III квалификации оборудования**  
**Table 3. Recommended HPLC performance parameters determined during stage III equipment qualification**

Инструментальный модуль Instrument module	Контролируемые параметры Controlled parameters	Рекомендуемые параметры приемлемости Recommended acceptance parameters
Насосная система Pumping system	<ul style="list-style-type: none"> <li>точность скорости потока подвижной фазы (ВЭЖХ);</li> <li>точность скорости потока подвижной фазы (ультра-ВЭЖХ);</li> <li>постоянство скорости потока (ВЭЖХ и ультра-ВЭЖХ);</li> <li>точность соотношения компонентов подвижной фазы;</li> <li>пульсация градиента</li> <li>mobile phase flow rate accuracy (HPLC);</li> <li>mobile phase flow rate accuracy (ultra-HPLC);</li> <li>constant flow rate (HPLC and ultra-HPLC);</li> <li>the accuracy of the ratio of the components of the mobile phase;</li> <li>ripple gradient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>±5,0 %</li> <li>±3,0 %</li> <li>RSD ≤ 0,5 %</li> <li>±2,0 %</li> <li>≤0,2 %</li> <li>±5,0 %</li> <li>±3,0 %</li> <li>RSD ≤ 0,5 %</li> <li>±2,0 %</li> <li>≤0,2 %</li> </ul>
Инжектор Injector	<ul style="list-style-type: none"> <li>постоянство отбора объема пробы (ВЭЖХ и ультра-ВЭЖХ);</li> <li>точность ввода объема пробы</li> <li>consistency of sampling volume (HPLC and ultra-HPLC);</li> <li>accuracy of sample volume injection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RSD ≤ 1,0 %</li> <li>≤0,2 %</li> <li>RSD ≤ 1,0 %</li> <li>≤0,2 %</li> </ul>
Автосэмплер термостатный Thermostatic autosampler	<ul style="list-style-type: none"> <li>точность термостатирования</li> <li>temperature control accuracy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>±3 °C</li> <li>±3 °C</li> </ul>
Нагрев и охлаждение колонки Column heating and cooling	<ul style="list-style-type: none"> <li>точность термостатирования;</li> <li>стабильность термостатирования</li> <li>temperature control accuracy;</li> <li>temperature control stability</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>±2 °C</li> <li>≤1 °C</li> <li>±2 °C</li> <li>≤1 °C</li> </ul>
Мультиволновой детектор Multi-wave detector	<ul style="list-style-type: none"> <li>линейность;</li> <li>точность длины волны;</li> <li>дрейф</li> <li>linearity;</li> <li>wavelength accuracy;</li> <li>drifting</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>r<sup>2</sup> ≥ 0.9990</li> <li>±2 нм</li> <li>+</li> <li>r<sup>2</sup> ≥ 0.9990</li> <li>±2 нм</li> <li>+</li> </ul>
Флуоресцентный детектор Fluorescent detector	<ul style="list-style-type: none"> <li>точность длины волны (возбуждения и излучения);</li> <li>отношение сигнал/шум</li> <li>wavelength accuracy (excitation and emission);</li> <li>signal to noise ratio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>±3 нм</li> <li>≥400</li> <li>±3 нм</li> <li>≥400</li> </ul>
Рефрактометрический детектор Refractometric detector	<ul style="list-style-type: none"> <li>отношение сигнал/шум;</li> <li>дрейф во времени;</li> <li>линейность</li> <li>signal-to-noise ratio;</li> <li>drift in time;</li> <li>linearity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥10</li> <li>±1,0 мВ/мин</li> <li>r<sup>2</sup> ≥ 0.999</li> <li>≥10</li> <li>±1,0 mV/min</li> <li>r<sup>2</sup> ≥ 0.999</li> </ul>

отечественной законодательной базы. В отсутствие такого отечественного руководства, квалификация средств измерений в РФ превратилась в субъективное и зачастую бесплодное занятие по составлению документов. Кроме того, большой диссонанс в рабочий процесс любого производства и любой лаборатории вносит необходимость проведения, по сути, двойного подтверждения соответствия оборудования заявленным характеристикам – проведение процедур поверки и квалификации средств измерений.

В статье нами продемонстрирована неоднозначность толкований отечественного законодательства и Европейских рекомендаций по качеству в сфере метрологических требований к средствам измерений. Разработка отечественного руководства, гармонизирующего метрологические требования к оборудованию, позволит сфокусироваться на результате и качестве лекарственных средств, а также устранил неоднозначность толкований отечественной законодательной базы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьев Д. А., Гризодуб А. И. Квалификация измерительного оборудования – метрологическая концепция. *Фармацевтическая отрасль*. 2013;4:28–31.

2. Федеральный закон от 26.06.2008 № 102-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обеспечении единства измерений». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902107146>.

3. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/499029882>.

4. ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь (утв. Приказом Росстандарта от 28.09.2015 № 1390-ст). Available at: <https://legalacts.ru/doc/gost-r-iso-9000-2015-natsionalnyi-standart-rossiiskoi/>

5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026099>.

6. United States Pharmacopeia 41<sup>st</sup> edition. United States Pharmacopeial Convention. Доступ по подписке. Available at: <http://www.uspnf.com> (дата обращения 24.03.2020).

7. Parra M. K., Schmidta A. H. Life cycle management of analytical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;147:506–517.

8. Bansal S. K., Layloff Th., Bush E. D. Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry: A Scientific Approach. *AAPS PharmSciTech*. 2004;5(1):1–8.

9. ГОСТ Р 8.772-2011. Национальный стандарт Российской Федерации. Государственная система обеспечения единства измерений. Хроматографы аналитические жидкостные лабораторные. Методика поверки. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200096424>.



Таблица 4. Рекомендованные параметры работы ВЭЖХ, определяемые при проведении этапа IV квалификации оборудования

Table 4. Recommended HPLC performance parameters determined during stage IV equipment qualification

Контролируемые параметры Controlled parameters	Рекомендуемые параметры приемлемости Recommended acceptance parameters
Показатели пригодности хроматографической системы Indicators of suitability of the chromatographic system	<ul style="list-style-type: none"> <li>в соответствии с ОФС «Хроматография» или любой другой валидированный метод</li> <li>in accordance with the General Pharmacopoeia Monograph «Chromatography» or any other validated method</li> </ul>
<p>Постоянство определения площади пика (в количественном определении применимо к основному пику).</p> <p>Постоянство определения площади пика (родственные примеси)</p> <p>Consistency in the definition of the peak area (in quantitative definition, applies to the main peak).</p> <p>Consistency of Peak Area Determination (Related Impurities)</p>	<p>RSD ≤ 1,0 % (минимум 5 введений испытуемого или стандартного раствора) (в случае, если не предусмотрено иного метода в соответствии с требованиями фармакопеи)</p> <p>RSD ≤ 5,0 % (минимум 3 введения разведённого раствора или стандартного раствора, применяемого для количественного определения) (в случае, если не предусмотрено иного метода в соответствии с требованиями фармакопеи)</p> <p>RSD ≤ 1.0 % (minimum 5 injections of the test solution or standard solution) (if no other method is provided in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia)</p> <p>RSD ≤ 5.0 % (minimum 3 injections of diluted solution or standard solution used for quantitation) (if no other method is provided in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia)</p>
Относительное время удерживания (применимо к основному пику стандартного раствора) Relative retention time (applies to the main peak of the standard solution)	<p>RSD ≤ 5,0 % (минимум 5 введений испытуемого или стандартного раствора)</p> <p>RSD ≤ 5.0 % (minimum 5 injections of the test solution or standard solution)</p>
Отношение сигнал/шум (только при определении родственных примесей) Signal-to-noise ratio (only when determining related impurities)	<ul style="list-style-type: none"> <li>в соответствии с ОФС «Хроматография» или любой другой валидированный метод</li> <li>in accordance with the General Pharmacopoeia Monograph «Chromatography» or any other validated method</li> </ul>
Точность дозирования инжектора Injector dosing accuracy	<p>≤0,2 % (количественное определение) Ниже предела обнаружения (родственные примеси)</p> <p>≤0.2 % (quantification) Below detection limit (related impurities)</p>

- OMCL Network of the Council of Europe: Quality Management Document. Council of Europe. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 2011. Available at: [https://www.edqm.eu/medias/fichiers/UPDATED\\_Annex\\_1\\_Qualification\\_of\\_HPLC\\_Equipment.pdf](https://www.edqm.eu/medias/fichiers/UPDATED_Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf) (дата обращения 24.03.2020).
- Государственная фармакопея Российской Федерации. МЗ РФ. XIV изд. Т. 1. Москва, 2018. 1470 с.
- European Pharmacopoeia 10<sup>th</sup> edition. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> (дата обращения 24.03.2020).
- Kaminskia L., Degenhardt M., Ermerc J. Efficient and economic HPLC performance qualification. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;51:557–564.
- Resolution of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 77 «On approval of the rules of good manufacturing practice of the Eurasian Economic Union». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026099>.
- United States Pharmacopoeia 41<sup>st</sup> edition. United States Pharmacopoeial Convention. Доступ по подписке. Available at: <http://www.uspnf.com> (accessed 24.03.2020).
- Parra M. K., Schmidta A. H. Life cycle management of analytical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;147:506–517.
- Bansal S. K., Layloff Th., Bush E. D. Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry: A Scientific Approach. *AAPS PharmSciTech*. 2004;5(1):1–8.
- GOST R 8.772-2011. National standard of the Russian Federation. State system for ensuring the uniformity of measurements. Analytical laboratory liquid chromatography systems. Verification method. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200096424>.
- OMCL Network of the Council of Europe: Quality Management Document. Council of Europe. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. 2011. Available at: [https://www.edqm.eu/medias/fichiers/UPDATED\\_Annex\\_1\\_Qualification\\_of\\_HPLC\\_Equipment.pdf](https://www.edqm.eu/medias/fichiers/UPDATED_Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf) (accessed 24.03.2020).
- State Pharmacopoeia of the Russian Federation. MH RF. XIV ed. V. 1. Moscow, 2018.1470 p.
- European Pharmacopoeia 10<sup>th</sup> edition. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> (accessed 24.03.2020).
- Kaminskia L., Degenhardt M., Ermerc J. Efficient and economic HPLC performance qualification. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;51:557–564.

## REFERENCES

- Leontiev D. A., Grizodub A. I. Qualification of measuring equipment – metrological concept. *Farmaceuticheskaya otrasl' = Pharmaceutical Industry Review*. 2013;4:28–31.
- Federal Law of June 26, 2008 No. 102-FZ (in force as of July 13, 2015) «On ensuring the uniformity of measurement». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902107146>.
- Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of June 14, 2013 No. 916 (in force as of December 18, 2015) «On approval of the rules of good manufacturing practice». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/499029882>.
- GOST R ISO 9000-2015. National standard of the Russian Federation. Quality management systems. Fundamentals and vocabulary (approved by the Order of the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology of September 28, 2015 No. 1390-st). Available at: <https://legalacts.ru/doc/gost-r-iso-9000-2015-natsionalnyi-standart-rossiiskoi/>