

УДК 615.7:543

Анализ лекарственных средств в исследованиях, производстве и контроле качества

Е. В. Дегтерев

ЕВГЕНИЙ ВИКТОРОВИЧ ДЕГТЕРЕВ — доктор фармацевтических наук, заведующий аналитическим отделом ФГУП «Центр по химии лекарственных средств – ВНИХФИ». Область научных интересов: анализ органических соединений в процессе создания и получения лекарственных средств и других биологически активных веществ.

119815 Москва, Зубовская ул., д. 7, ЦХЛС-ВНИХФИ, тел. (095)246-06-26, факс (095)246-78-05,
E-mail degterev@drug.org.ru

Лекарственные препараты – особый товар. Основное его отличие от любого другого товара состоит в том, что потребитель самостоятельно не может определить качество той или иной таблетки, мази, содержимого ампулы и т.д., за исключением отдельных случаев явного несоответствия. Вопросы контроля качества и стандартизации лекарственных средств усиливают свою актуальность в настоящее время в связи с общим увеличением числа зарегистрированных в России лекарственных средств: за последние пять лет — с 3,5 тысяч до 13,5 тысяч, поступающих, как правило, от разных производителей. Кроме того, в медицинскую практику вошли высокоактивные вещества, принадлежащие к новым классам природных и синтетических соединений [1]. Вызывает большую озабоченность поступление на фармацевтический рынок фальсифицированных (контрафактных) лекарственных средств. Многочисленны случаи ввоза импортных лекарственных субстанций, качество которых не удовлетворяет действующим на территории России требованиям нормативной документации.

Среди документов, направленных на обеспечение качества лекарственных средств, важнейшими в международной практике являются стандарты (правила) GLP, GCP, GMP и GPP*. В декабре 1999 года приказом Министерства здравоохранения РФ и Министерства экономики РФ введены в действие «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» (ОСТ 42-510-98) [2].

Стандарт GMP определяет правила, соблюдение которых обеспечивает снижение риска, присущего любой фармацевтической продукции, который не может быть полностью предотвращен на основании результатов проведения испытаний готовой продукции.

Стандарт GLP представляет собой набор критериев, по которым осуществляется оценка результатов и выводов лабораторных исследований. Эти правила распространяются на исследования, связанные с оценкой эффективности и безопасности лекарственных препаратов, проводимые при изучении влияния химического производства на окружающую среду и в практике фармацевтического анализа.

Этапы создания лекарственных средств и обеспечение их методами аналитического контроля

Создание высокоэффективных и безопасных лекарственных средств требует комплексного решения проблем на этапах поиска оптимальных методов синтеза фармакологически активных веществ, исследования их физико-химических и химических свойств, изучения биологической активности и токсичности, разработки технологии и организации производства готовой продукции. На всех этих этапах необходимо проведение аналитического контроля с применением надежных методов исследования и анализа (рис. 1).

На первом этапе — химико-фармацевтические исследования — используется полный набор аналитических методов для получения максимальной информации о превращениях исходного продукта в целевой продукт. Итоговым документом научно-исследовательского этапа создания лекарственных средств является лабораторная пропись, содержащая исходные данные для составления технологических регламентов по сырью, описание всех стадий процесса получения конечного продукта и условий их проведения, показатели его качества, характеристики полупродуктов и др. На производственных этапах на основе полученной научно-исследовательской информации разрабатываются конкретные оптимальные методики аналитического контроля производства и показателей качества лекарственных средств.

При разработке научно обоснованных аналитических методик применительно к конкретным анализируемым объектам (состав, назначение и применение)

* GLP (Good laboratory practice) — надлежащая лабораторная практика.
GCP (Good clinical practice) — надлежащая клиническая практика.
GMP (Good manufacturing practice) — надлежащая производственная практика.
GPP (Good pharmacy practice) — надлежащая аптечная практика.

I. НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЭТАП

- Поиск схемы синтеза
- Нарботка лабораторных образцов
- Биологические испытания
- Составление лабораторной прописи
- Уточнение и оптимизация схемы синтеза
- Предварительная оценка показателей качества

II. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ЭТАПЫ

- Создание лабораторного регламента
- Создание опытно-промышленного регламента
- Разработка нормативной документации (фармакопейные статьи, фармакопейные статьи предприятия)

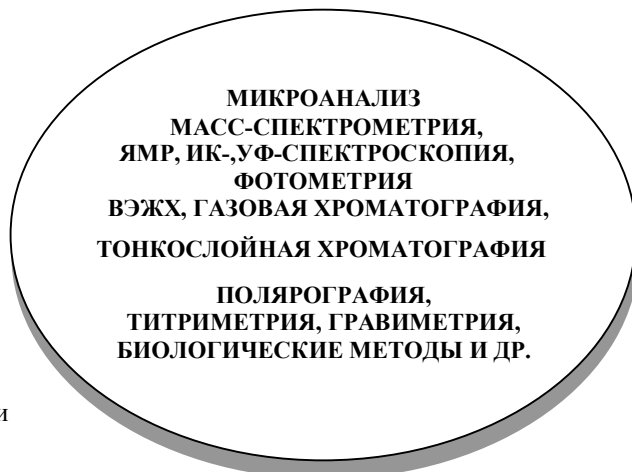


Рис. 1. Этапы создания и производства лекарственных средств

руководствуются известными критериями выбора подходящего аналитического метода, основные из них: информативность, специфичность, чувствительность, воспроизводимость и правильность, оперативность (экспрессность), экономичность.

На научно-исследовательском этапе поиска и изучения фармакологически активных соединений, где для получения достоверной информации от методик требуется высокая чувствительность и специфичность, используются элементарный микроанализ, ЯМР-спектроскопия, ИК- и УФ-спектрометрия, масс-спектрометрия, методы разделения, в частности хроматографические, микробиологические, ферментативные и другие методы. Разумеется, используются также классические методы аналитической химии (титриметрические и др.).

Если объектом исследования является новое лекарственное средство, то изучают его фармакологическое действие в ходе доклинических испытаний. Если объект — воспроизводимое лекарственное средство (дженерик), то его испытывают на биодоступность и биоэквивалентность, проводя фармакокинетические исследования с применением физико-химических методов (ЯМР, масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография), а также иммунологических и микробиологических методов, отвечающих требованиям специфичности, воспроизводимости и правильности [3].

Аналитический контроль в производстве лекарственных средств

В настоящее время происходит смещение акцента с анализа готовой продукции на аналитический контроль производства, т.е. качество должно быть заложено в продукт и контролироваться в процессе производства. Это означает, что аналитический контроль производ-

ства лекарственных средств должен проводиться в полном соответствии с действующей нормативной документацией: технические условия (ТУ), ГОСТы на сырье и материалы, раздел технологических регламентов «Контроль производства», стандарты предприятия на полупродукты, производственные инструкции, фармакопейные статьи и др.

Изучение позиции аналитического контроля в процессе управления технологическими процессами позволило определить взаимосвязь отдельных его функций в общей системе производства и при разработке технической документации (рис.2).

Производственные этапы претворяются в последовательно разрабатываемых регламентах — лабораторном, опытно-промышленном и промышленном, подход к составлению которых в части аналитическо-



Рис.2. Общая схема аналитического контроля производства синтетических лекарственных средств [4].

Обозначения: ТР — технологический регламент, СТП — стандарт предприятия, ФС — фармакопейная статья, ФСП — фармакопейная статья предприятия, ГФ — государственная фармакопея

го контроля базируется на общих требованиях к технической документации.

Вместе с тем общие рекомендации не могут детализировать конкретные требования к аналитическому контролю, поскольку многообразии технологий производства лекарственных средств, большая номенклатура химических соединений, участвующих в синтезе, создают высокую степень вариации различных смесей, требующих определения их состава. По этой причине возникает необходимость в многочисленных нестандартных методиках анализа, основанных на различных физико-химических и химических методах.

Представляется целесообразным систематизировать задачи аналитического контроля по этапам создания лекарственных средств. Такая систематизация может быть проведена по принципу, по которому направление разработки схемы аналитического контроля подчиняется требованиям технологических регламентов для каждого этапа создания лекарственного средства. Нами используется также принцип преемственности разрабатываемых методик анализа при переходе от лабораторного регламента к опытно-промышленному, когда методики, принятые в лабораторном регламенте, трансформируются в опытно-промышленном регламенте и получают окончательную редакцию и характеристики в промышленном регламенте [5].

Лабораторный регламент. На основании исходных данных лабораторной прописи для составления лабораторного регламента проводятся исследования по окончательному выбору схемы синтеза лекарственного вещества. При этом подбираются также методы анализа, позволяющие по ходу процесса исследовать химические превращения и устанавливать структуры побочных и промежуточных продуктов на всех стадиях синтеза. Предпочтение отдается универсальным

методам анализа, обеспечивающим наибольшую информативность: ЯМР, хромато-масс-спектрометрия, ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография, ВЭЖХ, полярография и др. Такой подход обусловлен тем, что на данном этапе разработки регламента рассматриваются различные варианты сырья и полупродуктов, оптимизируются (в масштабах лабораторного регламента) технологические параметры (температура, продолжительность реакции, pH и т.п.), определяется максимальное число контрольных точек, исследуется влияние природы и количества примесей на последующие процессы и определяется требуемая степень очистки полупродуктов, а иногда и исходного сырья.

Применительно к химическому синтезу лекарственных веществ нами предложена обобщающая схема разработки аналитического контроля для лабораторного регламента (табл.1) [5].

Как видно из табл.1, разработка аналитического контроля для лабораторного регламента методологически сочетается с исследованиями технологических процессов, реализуемых на лабораторном оборудовании. Определение технологических параметров процессов синтеза в этом случае осуществляется также с помощью лабораторных приборов, имеющих широкий диапазон измерений. Поскольку на заключительном этапе разработки лабораторного регламента формируются основы технологических стадий производства, методики постадийного контроля разрабатываются с учетом перехода к опытно-промышленному регламенту.

Опытно-промышленный регламент. Параметры технологических процессов, записанные в лабораторном регламенте, проверяются на пилотной установке. При этом с применением методик анализа, заложенных в лабораторный регламент, уточняется состав реакционных смесей, требующий контроля, устанавли-

Таблица 1

Схема разработки аналитического контроля для лабораторного регламента

Звенья производственного процесса	Технологические задачи	Задачи аналитического контроля	Выходная документация	Метрологическое обеспечение
Подготовка исходного сырья	Изучение требований к составу исходного сырья	Качественный и количественный анализ примесей	Предварительная методика	Статистическая обработка; межлабораторная аттестация
Получение полупродуктов	Изучение механизма и кинетики реакций	Структурный анализ промежуточных и побочных соединений, предварительная разработка контрольных точек по стадиям процесса	Научный отчет с предложениями по контрольным точкам	Не аттестуется
Выделение и очистка полупродуктов	Изучение требований к составу полупродуктов	Определение содержания основного вещества и примесей	Предварительные методики	Лабораторная аттестация
Регенерация растворителей	Выбор способов регенерации	Анализ растворителей	Предварительные методики	Лабораторная аттестация
Выделение конечного продукта	Выбор способов очистки от примесей	Определение содержания основного вещества и отдельных примесей	Предварительные методики для нормативной документации	Статистическая обработка; межлабораторная аттестация

ливаются более узкие диапазоны измеряемых концентраций, определяются окончательные контрольные точки и периодичность анализов. На основе полученных результатов предварительно разработанные методики адаптируются к условиям опытно-промышленного производства. При отработке технологии в этом масштабе используется в основном оборудование и контрольно-измерительные приборы промышленного исполнения (рН-датчики, расходомеры, термометры, термисторы и т.д.).

Необходимым переходом от лабораторного регламента к опытно-промышленному является определение условий управления и стабилизации технологических процессов по величинам отклонений результатов анализа от нормативных значений. На практике технологу достаточно знать величину отклонения содержания ключевого компонента или какого-либо параметра процесса от норматива без излишней информации о полном составе реакционной смеси.

Схема разработки аналитического контроля для опытно-промышленного регламента производства синтетических лекарственных средств представлена в табл. 2 [5].

Для аналитического контроля на опытно-промышленном этапе производства целесообразно использовать простые, но надежные и производительные экспрессные методики анализа. Такие методики могут быть разработаны на основе неселективных методов (полярография, рефрактометрия, кондуктометрия, редокс- и потенциометрия и т.п.), и они могут быть с успехом использованы для автоматического контроля и управления непрерывными и периодическими процессами. Очевидно, что исходные данные для создания экспрессных методик могут быть получены с помощью лабораторных методик, позволяющих находить зависимости состава реакционных смесей от физико-химических характеристик.

При выборе подходящего метода для аналитического контроля синтеза лекарственных веществ часто возникает проблема, присущая практике количественного определения многих целевых продуктов. Она связана с тем, что многие известные методики, особенно количественные, удовлетворяющие *a priori* основным требованиям, предъявляемым к аналитическому контролю, разработаны с использованием индивидуальных веществ без учета влияния примесей, всегда присутствующих в реакционных массах в широком интервале концентраций. Поэтому экспрессные и достаточно точные методы титриметрического анализа, прямые фотометрические методы далеко не всегда удается применить для определения содержания целевого продукта в реакционных массах и технических продуктах, а также в отходах производства. Исключением могут быть случаи, когда а) удается найти специфическую реакцию (например, цветную или ферментативную) на целевой продукт; б) можно подобрать реагенты, маскирующие или исключаящие влияние сопутствующих веществ, мешающих прямому определению целевого продукта; в) удается найти отличительное свойство определяемого продукта или такой параметр процесса, который не зависит от химического состава анализируемой пробы (чаще всего это физический или физико-химический параметр, например редокс-потенциал) [4]. Приведем пример из нашей химико-фармацевтической практики.

Для лабораторного и опытно-промышленного регламентов производства противосклеротического препарата гемфиброзил нами разработана методика непрерывного аналитического контроля на стадии диазотирования 2,5-диметиланилина по скачку редокс-потенциала, сигнализирующему об окончании реакции. Внедрение этой методики позволило сократить в 2,5 раза продолжительность реакции и практически исключить затраты мочевины для нейтрализации из-

Таблица 2

Схема разработки аналитического контроля для опытно-промышленного регламента

Звенья производственного процесса	Технологические задачи	Задачи аналитического контроля	Выходная документация	Метрологическое обеспечение
Подготовка исходного сырья	Установление требований к сырью	Разработка нормативной документации на сырье	Нормативная документация на сырье (ТУ, стандарт предприятия и т.д.)	Аттестация методики на сырье
Получение полупродукта	Установление технологических параметров синтеза	Разработка методик для анализа в контрольных точках	Раздел регламента «Контроль производства», СТП	Техническая аттестация в цехе
Выделение и очистка полупродуктов	Установление параметров процессов выделения и очистки полупродуктов	Разработка методик анализа выделенных полупродуктов и постадийного контроля	Раздел регламента «Контроль производства»	Техническая аттестация в цехе
Регенерация растворов	Установление параметров процесса очистки растворителей	Разработка методик для регенерируемых растворителей	Раздел регламента «Контроль производства»	Техническая аттестация в цехе
Выделение конечного продукта	Установление параметров процесса очистки готовой продукции	Разработка методик анализа готовой продукции	Нормативная документация на конечный продукт и стандарт	Аттестация методики на конечный продукт, утверждение стандарта

бытка нитрита натрия перед гидролизом 2,5-диметилфенилгидразония хлорида до целевого 2,5-диметилфенола.

Отметим, что редоксметрический контроль внедрен в производство продуктов, получаемых через стадию диазотирования анилина. При правильном проведении этого процесса выход продукта близок к теоретическому. К сожалению, заметным ограничением в использовании такого автоматического аналитического контроля является наличие в реальных реакционных массах смолообразных продуктов, налипающих на электроды, что препятствует передаче сигнала на вторичный прибор. По этой причине не удалось обеспечить непрерывный контроль реакций диазотирования *o*-анинидина в производстве гваякола [4].

Заслуживает внимания кондуктометрический метод автоматического контроля в химико-фармацевтических производствах на стадиях приготовления растворов электролитов заданной концентрации, процессов разделения водно-органических слоев при экстракции и т.п. [4].

Опубликовано большое количество статей и обзоров, посвященных применению проточно-инжекционного анализа (см., например, обзоры [6, 7]). Зарубежные фирмы выпускают целые комплексы и линии для анализа лекарственных препаратов по проточно-инжекционной схеме в производственных условиях. В основном это установки, снабженные фотометрическими, электрохимическими и хемилюминесцентными детекторами. Например, парацетамол (N-ацетил-л-аминофенол) количественно определяют в двухканальной проточно-инжекционной системе со спектрофотометрическим детектированием, производительность аналитической системы 26 проб в час [8].

Достоинства проточно-инжекционного анализа очевидны: высокая производительность, автоматизация стадий пробоподготовки и измерения аналитического сигнала; легко осуществляемый переход от одного типа анализа к другому, возможность эффективного использования для контроля качества очистки жидких отходов производства, широкое применение в клиническом и фармацевтическом анализе [7].

Требованиям информативности, экспрессности и достоверности к постадийному аналитическому контролю более других отвечают методы анализа с предварительным разделением, прежде всего это различные варианты хроматографии. В настоящее время они чаще других включаются в технологические регламенты, фармакопейные статьи и другую нормативную документацию [4].

Из хроматографических методов наиболее доступным, получившим наибольшее распространение в контроле лекарственных средств является тонкослойная хроматография. Метод не требует сложного аппаратного оформления, какой-либо специальной подготовки персонала, относительно дешевый. Тонкослойная хроматография доступна и эффективна в тех случаях, когда возможности применения других хроматографических методов ограничиваются свойствами анализируемых объектов, например, термолабильностью или малой летучестью соединений, присутствием большого количества мешающих анализу смол, солей, пигментов и т.п. Метод предпочтителен для контроля за ходом процессов, протекающих в агрес-

сивных средах, например, реакции нитрования в производстве левомицетина, некоторых нитрофурановых препаратов.

Широкое использование тонкослойной хроматографии обеспечено промышленным выпуском стандартных пластинок с закрепленным слоем сорбента (силикагель, оксид алюминия, целлюлоза и т.п.). Наиболее распространены в аналитической практике силикагелевые пластинки зарубежного производства, а также отечественные пластинки «Сорбфил» производства ПКБ «Пластмаш» (г. Краснодар) и «Ленхром» (Санкт-Петербург) [9, 10].

Большая часть методик предписывает визуальную полуколичественную оценку путем сравнения пятен веществ с пятнами стандартов-«свидетелей» по их размеру и интенсивности окраски, поглощения или флуоресценции пятен в УФ свете. Гибридные методы, в частности хроматоспектрофотометрия и особенно хроматоденситометрия, позволяют проводить количественный анализ в производстве многих лекарственных препаратов [4, 9, 11, 12].

Кроме функции аналитического слежения за ходом технологического процесса метод тонкослойной хроматографии выполняет и другие аналитические задачи, а именно он широко применяется для контроля полупродуктов, количественного определения примесей в технических продуктах и готовой продукции, а также для анализа состава маточников, кубовых остатков и других отходов в химико-фармацевтических производствах (см., например, [13, 14]).

Промышленный регламент. Все вопросы по аналитическому контролю окончательно отрабатываются на этапе составления опытно-промышленного регламента, так что при переходе к следующему производственному этапу уже имеется скорректированный промышленный регламент (соответственно, здесь мы не приводим еще одну схему разработки регламента). Промышленный регламент устанавливает частоту анализов, методики, исполнителя и т.д. — все нормы, которые предусмотрены ОСТом на составление технологических регламентов по разделу «Контроль производства» [15].

Для надежного осуществления постадийного производственного аналитического контроля должны быть обеспечены следующие основные требования и условия:

- правильный (оптимальный) выбор аналитического метода;

- обучение персонала аналитической службы;

- снабжение необходимыми аттестованными и прошедшими поверку приборами определенного класса точности, обеспечение их оперативным и квалифицированным обслуживанием;

- снабжение реактивами определенной квалификации чистоты, лабораторной посудой и т.д.

На практике нередки случаи нарушения «работы» аналитического контроля, даже если перечисленные требования выполняются. Причинами могут быть использование нестандартного сырья; нарушения технологической дисциплины (на практике вероятность таких нарушений возрастает с увеличением числа технологических стадий производства); несовершенству или несоответствие технологическому регламенту оборудования, используемого в технологическом про-

процессе; проведение процессов по совмещенным технологическим схемам, что характерно для производств, имеющих большую номенклатуру лекарственных препаратов.

Как видно, все это причины организационного характера, и они безусловно оказывают существенное влияние на качественные и количественные показатели деятельности промышленного предприятия, на экономику производства.

Для решения возникающих проблем в аналитическом контроле промышленным регламентом предусматриваются «резервные» методики, разработанные на этапе лабораторного регламента. Эти методики приводятся в разделе «Контроль производства» с пометкой «по требованию». Такие анализы проводятся эпизодически, и они требуют большой затраты труда. Здесь важно подчеркнуть, что методики всех технологических регламентов должны сопровождаться подробными «Пояснительными записками», способствующими быстрому решению возникающих проблем.

Таким образом, в соответствии с разделением функций аналитического контроля, предписываемых технологическими регламентами для последовательных производственных этапов, можно выделить следующие аналитические методики:

- лабораторные, которые содержат экспериментальный материал, обосновывающий выбор метода анализа, характеристики и области применения методик при исследованиях;

- опытно-промышленные, преобразованные из лабораторных методик применительно к условиям производственного аналитического контроля с учетом используемых приборов, экспрессности и способов выражения результатов;

- промышленные, использующие стандартную серийную аппаратуру и приборы, стандартные реактивы и обеспечивающие минимально необходимую информацию для управления технологическими процессами.

Проиллюстрируем назначение и возможности методик, создаваемых в рамках указанной классификации, на примере методик, разработанных для технологических регламентов производства β -иона — одного из ключевых полупродуктов синтеза витамина А. Методики основаны на газо-жидкостном варианте хроматографии. Результаты анализа β -иона по этим методикам приведены на рис. 3.

При исследовании процесса образования и очистки продукта согласно лабораторному регламенту необходимо определять исходное вещество и все возможные побочные соединения. Для этого анализ желательно проводить на капиллярной колонке с максимальной разрешающей способностью, при которой определяются побочные соединения (пики 1—6 см. рис. 3а), остаточный исходный продукт — *цис-транс*-изомеры псевдоиона (пики 8 и 9, соответственно) и целевой β -ион (пик 7). Однако данная лабораторная методика не отвечает требованиям к аналитическому контролю в производственных условиях (значительная продолжительность анализа, 60—70 мин), трудно добиться воспроизведения количественных и качественных показателей на капиллярных колонках). Хроматограмма, получаемая по опытно-промышленной методике (рис. 3б), из-за меньшей эффективности колонки

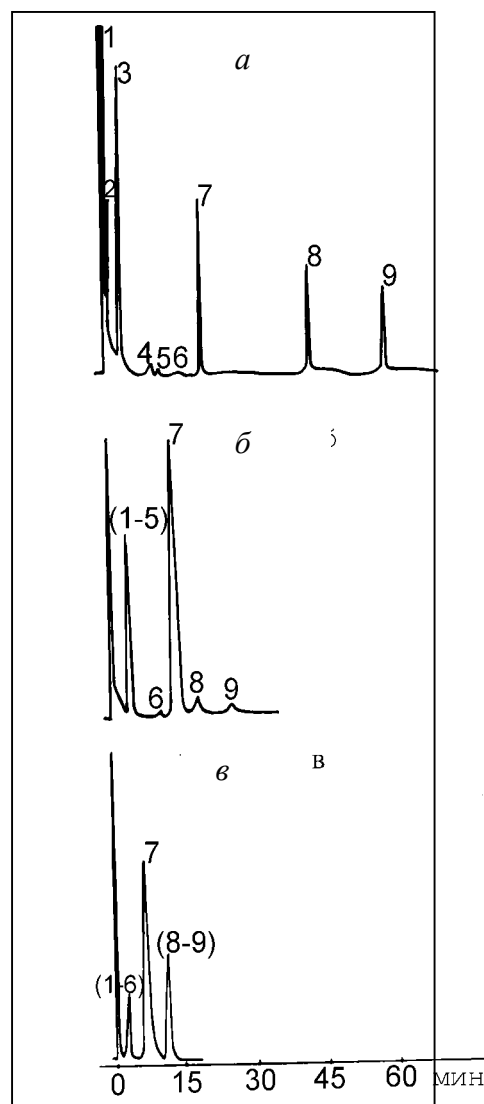


Рис. 3. Хроматограммы технического β -иона:

а — анализ при лабораторных исследованиях (лабораторный регламент), условия анализа: хроматограф «Биохром-1», капиллярная колонка 54 м x 0,26 мм, носитель SE-30, температура колонки 170 °С, температура испарителя 200 °С, расход азота 60 мл/мин;

б — анализ опытно-промышленной смеси (опытно-промышленный регламент), условия анализа: хроматограф «Хром-5» (ЧССР), колонка 2,4 м x 0,25 мм, носитель — карбовакс 20М (5%) на хроматоне NAW 0,2—0,25 мм, температура колонки 140 °С, температура испарителя 200 °С, расход азота 30 мл/мин;

в — анализ серийных производственных проб (промышленный регламент), условия анализа: хроматограф «Хром-5», колонка 1,2 м x 5 мм, носитель — карбовакс 20М (5%) на хроматоне NAW 0,2—0,25 мм, температура колонки 160 °С, температура испарителя 180 °С, расход азота 30 мл/мин

регистрирует, кроме основного пика, только те компоненты (пики 1—6, 8, 9), образование которых следует избегать в процессе синтеза или которые впоследствии необходимо удалить. Промышленная методика

(рис. 3 в) предусматривает возможность определения исходного вещества (пики 8, 9) и целевого продукта (пик 7), что необходимо для управления процессом; остальные компоненты представлены одним пиком и расшифровка его не требуется. Эта методика прошла апробацию на Белгородском витаминном комбинате [5].

Метрологическое обеспечение контроля качества лекарственных средств

Необходимость метрологического обеспечения измерений в контроле качества лекарственных средств не вызывает сомнений. Совершенствование аналитических методик и повышение точности измерений способствует стабилизации технологических процессов и улучшению качества выпускаемой продукции. Для аналитического контроля метрологическое обеспечение выражается в аттестации разрабатываемых и применяемых методик анализа. По общепринятым и узаконенным требованиям аттестации подлежат все методики анализа по весьма обширной и трудоемкой программе. Исходя из изложенного выше, следует, что к методикам анализа, соответствующим отдельным этапам технологического регламента, предъявляются различные требования, определяющие степень метрологического обеспечения (см. также табл. 1 и 2).

Нами предлагается дифференциальная аттестация аналитических методик как по этапам технологического регламента, так и с учетом задач, решаемых с помощью методики, положенной в основу аналитического контроля технологического процесса [5].

На стадии разработки лабораторного регламента полная аттестация методик постадийного аналитического контроля с нашей точки зрения нецелесообразна и более того невозможна по следующим причинам: 1) лабораторный анализ смесей (реакционные массы, некоторые промежуточные продукты) показывает широкую вариабельность, зачастую, непредсказуемую их состава; 2) практически невозможно (и экономически нецелесообразно) составлять и характеризовать стандартные смеси для аттестации; 3) при анализе полупродуктов, реакционных масс величины погрешностей в пределах схемы синтеза не имеют принципиального значения, так как они нивелируются аналогичными погрешностями других (последующих) стадий и не влияют на выход целевого продукта (в расчете на исходное сырье). Полной аттестации подлежат только те методики, по результатам выполнения которых проводятся технико-экономические расчеты всего производства, и методики, которые должны удовлетворять общим требованиям к выходной нормативной документации (фармакопейные статьи, ГОСТ и т.п.). На уровне лабораторного регламента рекомендуется проводить начальную аттестацию методик анализа исходного сырья и целевой продукции.

При подготовке опытно-промышленного регламента методики анализа промежуточных продуктов, отдельных реакционных смесей частично аттестуются по стандартным смесям (образцам), предоставляемым разработчиками технологии, и затем вносятся в технологический регламент для утверждения. На этом же этапе проводится аттестация методик на сырье, конечный продукт, стандартные смеси и регистрируе-

мые отходы. На основании этих методик составляются и утверждаются стандарты предприятия и отдельные производственные рабочие инструкции.

Как следует из общей схемы аналитического контроля (см. рис. 2), в любом технологическом регламенте предусматривается регенерация отходов, которые могут возвращаться в рецикл. В основном это касается растворителей, которые после регенерации должны подвергаться аналитическому контролю по аттестованным методикам и/или в соответствии с требованиями действующей нормативной документации (ТУ, ГОСТ и т.п.).

Внутризаводской аттестации подлежит ряд аналитических методик, предназначенных для промсанитарной службы предприятий, которая, наряду с общими нормативными документами по охране окружающей среды, должна иметь специальные методики для аналитического контроля отходов конкретного производства. Приведем такой пример.

В процессе многостадийного производства разработанного во ВНИХФИ оригинального противовирусного препарата арбидол образуется целый ряд специфических жидких и газообразных отходов, содержащих промежуточные и побочные продукты синтеза, требующие утилизации или обезвреживания. С использованием комплекса аналитических методов (титриметрический анализ, хроматография, спектрофотометрия) нами разработаны методики определения в сточных водах ключевых промежуточных продуктов, представляющих собой N-метилзамещенные индолы: «димекарбин», «ацетоксиндол», «броминдол», «тиоиндол», основание арбидола [13], а также тиофенол и побочные продукты его синтеза в кубовом остатке, в водном слое и в ловушке на выходе газовой смеси из реакционного аппарата. Разработанные методики рекомендованы для опытно-промышленного и промышленного регламентов производства и могут служить основой для проведения внутризаводской аттестации [14].

В промышленном регламенте указывается откорректированная погрешность аттестованных методик анализа. С этой целью в аттестат на методику вводится значение межзаводской погрешности, которую определяют при испытаниях на воспроизведение методики анализа с использованием стандартных образцов в организациях, производящих, потребляющих и контролирующих данную продукцию. При значении межзаводской погрешности, превышающей допустимую величину, методика усовершенствуется или разрабатывается вновь. Такой подход к составлению нормативной документации снимает в дальнейшем недоразумения, связанные с характеристикой качества выпускаемой продукции.

Стандартные образцы. Одной из задач прикладной метрологии в химическом анализе является разработка стандартных образцов. В постадийном аналитическом контроле в процессе производства и особенно в

* К регенерируемым твердым отходам в химико-фармацевтической промышленности можно отнести сорбенты и ионообменники промышленного хроматографического колонн (например, в производстве L-аминокислот медицинского и пищевого назначения, пептидов фармакопейной чистоты (ликопид, семакс и др.) и других препаратов, требующих препаративной хроматографической очистки.

Государственные стандартные образцы (ГСО) в аналитическом контроле лекарственных средств

Показатели качества лекарственного средства по фармакопейным статьям	Методы анализа с использованием ГСО
Подлинность	ИК- и УФ-спектроскопия, колориметрия, хроматография (жидкостная, тонкослойная, газо-жидкостная, эксклюзионная), электрофорез, определение температуры плавления
Чистота (сопутствующие вещества)	УФ-спектроскопия, колориметрия, хроматография (жидкостная, тонкослойная, газо-жидкостная, эксклюзионная), электрофорез
Содержание основного вещества	УФ-спектроскопия или колориметрия, хроматография (жидкостная, тонкослойная, газо-жидкостная, эксклюзионная), титрование, биологические, микробиологические, иммунологические методы

контроле качества готовых лекарственных средств стандартным образцам придается весьма важное значение.

Проблема стандартных образцов возникает уже на начальных этапах разработки лекарственного средства. По требованию химиков-аналитиков разработчики схемы синтеза предоставляют стандартные образцы соединений, охарактеризованные и идентифицированные химическими, физико-химическими и другими методами, включая методы микроанализа, титриметрию, хроматографию, ЯМР-спектроскопию, УФ-, ИК-спектрометрию, полярографию. Для оценки биологической активности лекарственных субстанций, а также для количественного определения действующего вещества используются биологические и ферментативные методы. В отдельных случаях требуется стандартизованная смесь соединений, например, оптических или структурных изомеров или искусственно составленные смеси отдельных веществ. Этот вид стандартных образцов не требует строгой аттестации по общим нормативным требованиям.

Особую группу стандартных образцов составляют государственные стандартные образцы (ГСО), которые используются для контроля качества лекарств — как субстанций, так и готовых лекарственных форм. Требования к государственным стандартным образцам для контроля лекарственных средств и порядок их разработки и применения регламентируют нормативные документы: проект общей фармакопейной статьи «Государственные стандартные образцы лекарственных веществ», «Положения о ГСО лекарственных веществ», «Общие рекомендации по разработке, производству и распределению ГСО лекарственных веществ» [16]. В этих документах перечислены все разделы (показатели и нормы качества) фармакопейной статьи на государственные стандартные образцы в зависимости от природы вещества, технологии его получения и области применения ГСО. В табл. 3 приведены основные аналитические методы, с помощью которых применяются ГСО в фармакопейном анализе большинства лекарственных средств.

В указанных нормативных документах определены также общие подходы к оценке качества самих государственных стандартных образцов, химические и физические методы, используемые для этой оценки. Например, для установления подлинности ГСО реко-

мендуются ИК-спектроскопия, ЯМР, масс-спектрометрия и рентгеновская дифракционная кристаллография в сравнении с аналогичным стандартным образцом другой фармакопеи. В случае отсутствия последнего используется комплекс аналитических методов, обычно применяемых для характеристики нового соединения: элементный анализ, кристаллографические исследования, анализ функциональных групп, ИК- и УФ-спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия [16].

При оценке чистоты ГСО учитывается его назначение. Используемые в этом случае аналитические методы можно разделить на три группы: методы, требующие сравнения с внешним стандартом (хроматографические методы, капиллярный электрофорез); методы, основанные на измерении термодинамических свойств вещества (дифференциальная сканирующая калориметрия, анализ фазовой растворимости); другие методы (определение воды и летучих веществ, титриметрия, поляриметрия, определение степени чистоты ГСО по их растворимости и т.д.).

Анализ готовых лекарственных средств

Анализ лекарственных субстанций и различных лекарственных форм проводится строго по методикам, заложенным в Государственную фармакопею СССР (X и XI издания) [17, 18]. В настоящее время проводится работа над созданием Государственной фармакопеи России как основного документа, гарантирующего эффективность и безопасность лекарственных средств и обеспечивающего надлежащий уровень их качества [1]. Назрела необходимость повышения фармакопейных требований к качеству лекарственных веществ. Уже сделаны первые шаги в этом направлении. Так, утвержден новый ОСТ, регламентирующий порядок разработки и требования ко всем видам лекарственных средств [19]. Помимо проекта общей фармакопейной статьи на ГСО, разработан новый проект: «Валидация фармакопейных методов» [20], Министерством здравоохранения утверждена общая фармакопейная статья на остаточные растворители, определяемые методом газо-жидкостной хроматографии в лекарственных формах и вспомогательных веществах [21].

Фармакопейное качество готовых лекарственных средств во многом зависит от качества наполнителей — вспомогательных веществ, входящих в состав всех твердых и мягких лекарственных форм. В настоящее

* Взамен статьи «Стандартные образцы», ГФ XI изд., выпуск 2, 1990 г.

время используется около 180 видов вспомогательных веществ, и только 10-15% от этого количества отвечают фармакопейным требованиям качества, включая физико-химические и биологические (микробная чистота и др.) показатели. Проблема состоит в дополнительной очистке таких наполнителей, как крахмал, тальк, производные целлюлозы, соли жирных органических кислот и щелочноземельных металлов, вазелин, воск, масла, поливинилпирролидон и т.д. Государственным фармакопейным комитетом МЗ РФ принято решение о разработке соответствующих фармакопейных статей взамен действующих ТУ и ОСТов на наиболее важные и часто применяемые в производстве лекарственных форм наполнители.

В последние годы на фармацевтическом рынке появились фальсифицированные лекарственные средства. Первая серия подделки была обнаружена в 1997 г. и за прошедший период по октябрь 2001 г. было выявлено 207 фальсификатов. Чаще всего подделываются лекарственные средства отечественного производства — 67% всех подделок, 31% подделок копируют зарубежные препараты, 2% — препараты стран СНГ [22].

Анализ показал, что выявленные фальсификаты можно разделить на четыре основные группы. Из них три группы характеризуются отсутствием действующего вещества в лекарственном препарате, наличием других действующих веществ, содержанием действующего вещества в количестве, меньшем или большем нормативного. Четвертую группу составляют фальсифицированные лекарственные средства, изготовленные другими производителями. В этом случае на этикетке указаны, как правило, наиболее известные на фармацевтическом рынке фирмы-производители. Выявить фальсификаты этой группы — наиболее сложная задача. Для предупреждения фальсификации фирмы-производители начали снабжать свою продукцию различными средствами защиты (голограммы, тиснение и т.п.), которые даются на маркировке и упаковке, а в случае таблеток или капсул — фирменными клеймами.

Для распознавания фальсификатов первых трех групп могут применяться аналитические методы: тонкослойная хроматография, ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрия, ИК-спектрометрия в ближней области, газо-жидкостная хроматография (остаточные растворители), а также экспрессные тесты на подлинность по характерным цветным реакциям.

Эффективным способом выявления фальсифицированных твердых лекарственных средств (таблетки, капсулы) может служить испытание на растворение препаратов — в сравнении с подлинными фальсификат должен показать иную динамику растворения.

В закон «О лекарственных средствах» предполагается ввести определение «фальсифицированное лекарственное средство», в Гражданский кодекс — статью об ответственности за приобретение и продажу фальсификатов, а в Уголовный кодекс — наказание за изготовление и сбыт подделок [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П., Багирова В.Л., Садчикова Н.П. Хим.-фарм. ж., 2000, т. 34, № 5, 47—48.
2. Сливкин А.И., Селеменев В.Ф., Суховерхова Е.А. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств. Воронеж: изд. Воронежского государственного университета, 1999, 366 с.
3. Кукес В.Г., Фирсов А.А., Стародубцев А.К. Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России, 2000, № 3(4), с. 13—17.
4. Дегтерев Е.В. Ж. аналит. химии, 1992, т. 47, вып. 6, с. 1041—1051.
5. Янотовский М.Ц., Дегтерев Е.В. Хим.-фарм. ж., 1986, т. 20, № 12, с. 1420—1425.
6. Шпиугун Л.К., Золотов Ю.А. Зав. лаб., 1987, т. 53, № 10, с. 12—23.
7. Шпиугун Л.К., Золотов Ю.А. Протоочно-инжекционный анализ. М.: «Химия», 1990, 32 с.
8. Calatayud J.M. e. a. Anal. Lett., 1986, v. 19, № 19—20, p. 2023—2025.
9. Дегтерев Е.В. в сб.: «Передовой опыт в медицинской промышленности» ВНИИСЭТИ Минмедпрома СССР, 1991, вып. 4, с. 38—41.
10. Дегтерев Е.В., Гаевский А.В., Зенкова Е.А. Хим.-фарм. ж., 1998, т. 32, № 7, с. 48—54.
11. Malakhova J.J., Tyaglov B.V., Degterev E.V. e. a. J. of Planar Chromatography, 1996, v. 9, p. 375—378.
12. Дегтерев Е.В., Панфилов В.Ф., Тарасов А.П. и др. Хим.-фарм. ж., 1992, т. 27, № 9, с. 121—123.
13. Евгеньев М.И., Евгеньева И.И., Москва Н.А. и др. Хим.-фарм. ж., 1992, т. 26, № 8, с. 895—901.
14. Дубинский Р.А., Кривцова И.Ю., Григорьев Н.Б. и др. Там же, 1994, т. 28, № 12, с. 55—58.
15. ОСТ 42-505-96. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание. Порядок разработки, согласования и утверждения.
16. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л., Садчикова Н.П. Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России, 2000, № 3(4), с. 24—35.
17. Государственная фармакопея СССР, X изд., М.: Медицина, 1968.
18. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып. 1, М.: Медицина, 1987; 334 с., вып. 2, М.: Медицина, 1990, 398 с.
19. ОСТ 91500.05.001-00: Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения.
20. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Харитонов Ю.Я. Современные требования к организации и деятельности контрольно-аналитических лабораторий отделов контроля качества фармацевтических предприятий. М., Учебно-производственный центр GMP, 2002, с. 123—125.
21. ОФС 42-0004-01. Остаточные органические растворители.
22. Фальсификация лекарственных средств — скрытая угроза человечеству. Фармацевтический вестник, N31(230), 23.10.2001.