

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

**Е.А. Краснов, Т.В. Кадырова**

## **Стандартизация лекарственных средств**

### **Учебное пособие**

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинско-  
му и фармацевтическому образованию вузов России  
в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся  
по специальности 060108 – Фармация (УМО-600 30.10.06)

Томск  
Сибирский государственный медицинский университет  
2008

УДК 615.07(075)

ББК Р 282.4я7

К 782

**К 782**            **Краснов Е.А., Кадырова Т.В. Стандартизация лекарственных средств: Учебное пособие. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2008. – 172с.**

Табл. 3    Ил. 1.    Библиогр. 79 наим.

Пособие написано в соответствии с утвержденной программой по фармацевтической химии для специальности 060108-фармация и квалификационной характеристикой провизора общего профиля. Учебное пособие содержит сведения, необходимые для подготовки специалистов различных уровней. Издание состоит из семи лекций, посвященных стандартизации лекарственных средств на современном этапе. Рассмотрены вопросы, касающиеся современного состояния и путей совершенствования стандартизации и фармакопейных статей, повышения стабильности лекарственных средств, валидации аналитических методик и статистической обработки полученных результатов, а также особенностей биофармацевтического анализа и фальсификации лекарственных средств.

Курс лекций рассчитан на студентов 5-го курса очного и заочного отделений фармацевтических факультетов высших учебных заведений и может быть использован в качестве как базового, так и элективного курса лекций.

Рецензенты:

Арзамасцев А.П., зав. каф. фармацевтической химии ММА им. И.М. Сеченова, академик РАМН, профессор.

Ивановская Е.А., заведующая кафедрой фармацевтической химии Новосибирской государственной медицинской академии, д-р фарм. наук, профессор.

Рекомендовано к изданию Методической комиссией фармацевтического факультета ГОУВПО Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 9 ноября 2005 г.) и центральным методическим советом ГОУ ВПО СибГМУ (протокол № 12 от 15 февраля 2006 г.)

© Краснов Е. А., Кадырова Т.В., 2008

© Сибирский государственный медицинский университет, 2008

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение .....	6
<b>Глава 1.</b> Современное состояние и пути совершенствования стандартизации лекарственных средств и фармакопейных статей .....	8
1.1. Значение контроля качества лекарственных средств. Государственный надзор за качеством лекарственных средств в РФ .....	9
1.2. Понятие стандарта. Виды стандартов .....	12
1.3. Основные направления стандартизации .....	14
1.4. Стандартные образцы. Задачи, решаемые с помощью стандартных образцов, области применения .....	16
1.5. Классификация стандартных образцов: государственные, рабочие стандартные образцы, образцы веществ-свидетелей .....	18
1.6. Стандартные образцы состава и свойств, их использование в фармакопеях .....	20
<b>Глава 2.</b> Роль метрологии в стандартизации и контроле качества лекарственных средств .....	24
2.1. Государственная метрологическая служба РФ, основные проблемы и задачи, государственная система обеспечения единства измерений .....	24
2.2. Аналитические приёмы в фармакоанализе и их характеристика .....	28
2.3. Теория ошибок и статистическая обработка результатов анализа ..	29
2.4. Стандартные образцы как метрологические средства для оценки качества и свойств лекарственных средств .....	32
2.5. Критерии и способы оценки качества стандартных образцов .....	34
<b>Глава 3.</b> Ошибки, возникающие в анализе лекарственных средств, и их характер .....	39
3.1. Характеристика фармацевтического анализа .....	39
3.2. Ошибки методов анализа .....	40
3.3. Факторы, влияющие на правильность результатов анализа .....	40
3.4. Надежность измерений .....	42
3.5. Источники ошибок в анализе лекарственных средств .....	44
<b>Глава 4.</b> Валидация аналитических методик, используемых при исследовании фармацевтической продукции .....	47
4.1. Определение аналитической валидации .....	48
4.2. Цель валидации .....	49
4.3. Характеристика аналитических методик .....	51
4.4. Классификация методов, используемых для фармацевтической продукции .....	56
4.5. Виды валидации и валидированная оценка методик и их характеристика .....	59
<b>Глава 5.</b> Фармацевтический анализ в биофармации и фармакокинетике .....	62
5.1. Биологическая доступность лекарств .....	64

5.2. Выделение лекарств и их метаболитов из биологических жидкостей .....	69
5.3. Основные задачи и особенности биофармацевтического анализа ..	72
5.4. Методы, используемые в биофармацевтическом анализе .....	74
5.5. Применение хроматографии для разделения лекарственных веществ и их метаболитов .....	78
5.6. Современная масс-спектрометрия в решении задач метаболизма	83
5.7. Комбинация хроматографии и масс-спектрометрии в изучении метаболизма лекарственных средств .....	86
5.7.1. Комбинация газовой хроматографии и масс-спектрометрии ...	86
5.7.2 Комбинация ВЭЖХ с масс-спектрометрией .....	89
5.7.3. Тандемная масс-спектрометрия как альтернатива хромато-масс-спектрометрии .....	91
5.7.4. Комбинация тонкослойной хроматографии масс-спектрометрией .....	93
<b>Глава 6. Стабильность и качество лекарственных средств .....</b>	<b>97</b>
6.1. Стабильность как важнейший параметр качества лекарств, её характеристика .....	98
6.2. Физико-химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств. Особенности хранения лекарственных средств ..	99
6.3. Пути повышения стабильности лекарственных средств .....	104
6.4. Сроки годности лекарственных веществ. Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств .....	111
<b>Глава 7. Фальсификация лекарственных средств .....</b>	<b>116</b>
7.1. Обеспечение качества лекарственных средств .....	116
7.2. Определение и виды фальсифицированной фармацевтической продукции .....	117
7.3. Основные причины, способствующие фальсификации лекарственных средств .....	123
7.4. Меры, препятствующие поступлению на фармрынок фальсифицированных препаратов .....	124
7.5. Методы скрининговой оценки лекарственных препаратов .....	126
7.6. Борьба с фальсифицированными медикаментами .....	134
Приложение .....	141

## **Список сокращений**

**АМ – аналитическая методика**  
**ВФС – временная фармакопейная статья**  
**ГФ – Государственная фармакопея СССР**  
**ИО – испытательное оборудование**  
**ЛС – лекарственные средства**  
**НД – нормативная документация**  
**ОКК – отдел контроля качества**  
**СО – стандартный образец**  
**СИ – средства измерения**  
**ФС – фармакопейная статья**  
**ФСП – фармакопейная статья предприятия**  
**ЦЗЛ – центральная заводская лаборатория**

## ВВЕДЕНИЕ

В комплексе учебных дисциплин, изучающих вопросы испытания и исследования лекарственных средств, важнейшее место принадлежит фармацевтической химии. В соответствии с прикладным характером этой дисциплины, целью ее является раскрытие методологии оценки качества и стандартизации лекарственных средств на основе общих закономерностей химико-биологических наук и их частных проявлений.

Важным завершающим этапом обучения студентов является отдельный курс, посвященный вопросам стандартизации лекарственных средств, целью которого является углубленное овладение стандартизацией как основой управления качеством лекарственных средств. Решению этой задачи посвящено настоящее учебное пособие, состоящее из семи тем. В нем рассмотрены вопросы, касающиеся современного состояния и путей совершенствования стандартизации и фармакопейных статей, повышения стабильности лекарственных средств.

Большое внимание уделено математическим методам обработки полученных данных и валидации используемых аналитических методик, от корректности применения которых, в конечном итоге, зависят правильность и точность показателей качества лекарственных средств. Рассмотрен характер погрешностей и источники ошибок методов анализа фармацевтических препаратов. Учитывая особенности биофармацевтического анализа, подробно изложены современные физико-химические методы, используемые при изучении фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств и их метаболитов, что играет важную роль в выборе оптимальной тактики лечения. По этой причине в биофармацевтическом анализе используются методы, отличающиеся

высокой чувствительностью и специфичностью, к числу которых относятся иммунологические, хроматографические (ГЖХ, ВЭЖХ) и гибридные методы, в первую очередь хромато-масс-спектрометрия (МС – ГЖХ, МС – ВЭЖХ).

Принимая во внимание международное значение проблемы контрафактной продукции, отдельная глава посвящена вопросам фальсификации фармацевтической продукции и мерам противодействия поступлению фальсификатов на рынок.

Для углубленного изучения материала студентам рекомендуется проработать представленный в конце каждой темы список литературы.

В приложении к пособию, для иллюстрации проблемы фальсификации, приводятся письма об изъятии из обращения препаратов различных фармакологических групп.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ**

## **Программные вопросы**

1. Значение контроля качества лекарственных средств. Государственный надзор за качеством лекарственных средств.
2. Понятие стандарта. Виды стандартов.
3. Основные направления стандартизации. Совершенствование фармацевтического анализа как основа совершенствования стандартизации.
4. Стандартные образцы. Задачи, решаемые с помощью стандартных образцов, области применения.
5. Классификация стандартных образцов: государственные, рабочие стандартные образцы, образцы веществ-свидетелей.
6. Стандартные образцы состава и свойств, их использование в фармакопях.

\* \* \*

Современная химическая наука предоставляет возможность создания новых эффективных лекарственных средств (ЛС) и новых синтетических материалов. За последние 25–30 лет в медицине нашли применение новые классы химических соединений: производные фенотиазина, сульфанилбензотиадиазина, соединения ряда бензодиазепина, новейшие стероиды, полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, фторхинолоны и т. д. Вопросы качества ЛС приобретают большое значение уже на ранних стадиях их изучения и применения, так как изменение состава лекарства, например, вследствие разложения его компонентов при неправильном хранении, как это может иметь место в случае пенициллинов,



препаратов сложноэфирного характера и др., может сделать применение их бесполезным для больного и, более того, вредным и опасным.

Кроме того, далеко не исключаются производственные ошибки при изготовлении лекарств по рецептам, поэтому предупреждение указанных ошибок путем систематического контроля качества изготавливаемых в аптеках лекарств является не менее важной задачей.

### **1.1. Значение контроля качества лекарственных средств. Государственный надзор за качеством лекарственных средств в РФ**

Контроль качества ЛС придает самое серьезное значение во всем мире, так как речь идет о жизни и здоровье миллионов людей. Основная специфика фармацевтической службы и всей фармацевтической деятельности заключается именно в обеспечении эффективности, безопасности и конкурентоспособности изготавливаемых и реализуемых лекарственных препаратов, что гарантируется главным образом их высоким качеством.

**Эффективность лекарственных средств** – это характеристика степени положительного влияния ЛС на течение болезни.

**Безопасность лекарственных средств** является характеристикой ЛС, основанной на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью.

Под **качеством лекарственных средств** понимается соответствие образцов серийно производимых ЛС, поступающих в систему распределения по физико-химическим, химическим, биологическим и визуальным характеристикам, стандарту, разработанному и утвержденному на момент регистрации препарата.

В отличие от других видов товаров, потребитель ЛС не может самостоятельно судить о степени их доброкачественности. К качеству ЛС неприменимы понятия сортности. Все ЛС должны быть только высокого качества. В связи с этим к качеству ЛС предъявляются повышенные требования, которые должны обеспечиваться строгим соблюдением технологии и условий производственного процесса.

В условиях рыночных отношений **государственный надзор за качеством ЛС** является одной из основных функций государственного регулирования, обеспечивающей соблюдение единой государственной политики в области оценки качества ЛС, защиту прав и интересов потребителей (то есть населения и ЛПУ), приобретающих ЛС.

В соответствии с Федеральным законом от 22.06.1998 № 86 «О лекарственных средствах» эту задачу выполняет **государственная система контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств**. Руководство этой системой осуществляет Департамент государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава РФ (далее – Департамент). Помимо Департамента в состав данной системы входят:

1. Фармакологический государственный комитет.
2. Фармакопейный государственный комитет.
3. Комитет по новой медицинской технике.
4. Бюро по регистрации ЛС, медицинской техники и изделий медицинского назначения.
5. Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств (НЦ ЭГКЛС) МЗ РФ, включающий:
  - Институт контроля качества лекарственных средств.
  - Институт стандартизации лекарственных средств.
  - Институт доклинической экспертизы лекарственных средств.
  - Институт клинической экспертизы лекарственных средств.
  - Институт клинической фармакологии.
  - Инспекцию обращения лекарственных средств.
6. Центр по сертификации лекарственных средств МЗ РФ.
7. Центральную и зональные лаборатории государственного контроля и изучения качества препаратов крови, кровезаместителей и консервирующих растворов Гематологического научного центра Российской академии медицинских наук (РАМН).

8. Профильные институты, осуществляющие контрольно-испытательные функции (Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники). Научно-исследовательский институт фармации, Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов (ГИСК) имени Л.А. Тарасевича.

9. Территориальные контрольно-аналитические лаборатории (ТКАЛ) и центры контроля качества лекарственных средств (ЦККЛС).

10. Территориальные органы по сертификации лекарственных средств.

Первые 6 структур системы являются законодательными органами, выполняющими разрешительные функции, остальные – исполнительными органами, выполняющими контрольные функции, поэтому систему государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств также называют контрольно-разрешительной системой (**КРС**).

**КРС** осуществляет экспертизу, стандартизацию, государственный контроль и сертификацию ЛС, медицинской техники и изделий медицинского назначения как отечественного, так и зарубежного производства. Она действует на двух уровнях: федеральном и региональном.

**Основная задача**, которая решается на федеральном уровне, – это государственная регистрация ЛС, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

На федеральном уровне в качестве общественных экспертных организаций функционируют:

1. Фармакологический и Фармакопейный государственные комитеты.

2. Комитет по новой медицинской технике.

На этом уровне также работают:

3. Бюро по регистрации ЛС, медицинской технике и изделий медицинского назначения.

4. Научный центр экспертизы и государственного контроля ЛС (НЦЭГКЛС) МЗ РФ.

5. Центр по сертификации ЛС МЗ РФ.

6. Центральная лаборатория государственного контроля и изучения качества препаратов крови, кровезаменителей и консервирующих растворов.

## 1.2. Понятие стандарта. Виды стандартов

Появившись в XVII веке, фармакопеи долгое время были единственными пособиями по соблюдению и проверке качества лекарственных препаратов.

ГФ и сегодня является сборником обязательных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств. Она имеет законодательный характер. Предъявляемые в ней требования к ЛС являются обязательными для всех предприятий и учреждений страны, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих ЛС, а также зарубежных фирм, регистрирующих лекарственные препараты в России.

Введение в действие в 2000 г. **ОСТ «Стандарты качества лекарственных средств. Общие положения»** определило единый порядок разработки, изложения, оформления, экспертизы, согласования, утверждения и обозначения стандартов качества ЛС и позволило отечественным производителям выпускать продукцию по собственной НД.

Согласно этому документу, ЛС являются объектами специальных стандартов, определяющих требования к их качеству.

**Стандарт качества** лекарственного средства – нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества ЛС, утвержденный МЗ РФ.

Стандарты качества ЛС, устанавливающие требования к ЛС, подразделяют на следующие категории:

- **Государственные стандарты качества (ГСКЛС);** включая общие фармакопейные статьи (ОФС) и фармакопейные статьи (ФС).
- **Фармакопейные статьи предприятия (ФСП).**

**ФС** – государственный стандарт качества ЛС, содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля

качества, соответствующих требованиям ведущих зарубежных фармакопей: фармакопей США (USP), Британской фармакопей (BP), Европейской фармакопей (Ph. Eur.).

**ОФС** – государственный стандарт качества ЛС, содержащий основные требования к лекарственной форме или описание стандартных методов контроля ЛС (физических, физико-химических, химических, микробиологических и т. д.). К общим относятся статьи, регламентирующие общие положения и определяющие терминологию; посвященные общим вопросам фармакопейного анализа («Государственные стандартные образцы», «Статистическая обработка результатов химического эксперимента», «Определение активности ферментных препаратов», «Испытание на токсичность, пирогенность, содержание веществ гистаминоподобного действия» и т. д.)

**ФСП** – стандарт качества ЛС, содержащий перечень показателей и методов контроля качества ЛС конкретного предприятия. Разрабатывается с учетом требований ГФ и ОФС.

Показатели качества, содержащиеся в ФСП, должны быть не ниже требований ГФ и ФС. При этом допускается использование альтернативных методов анализа и испытаний (более экономичных и точных), применение более жёстких норм и включение в НД дополнительных испытаний.

Таким образом, одним из прогрессивных нововведений, внесенных этим документом, стала принятая во всем мире новая категория научной документации – фармакопейная статья предприятия (ФСП). Перечень показателей качества субстанции или лекарственного препарата (спецификации качества), заложенных в ФСП, применим лишь к продукции данной фирмы.

**ОФС и ФС** разрабатываются и пересматриваются через 5 лет Научным центром экспертизы и государственного контроля лекарственных средств МЗ РФ.

**Общие ФС и ФС** составляют ГФ, которая издается МЗ РФ.

**Срок действия ФСП** устанавливается при её утверждении с учётом уровня технологического процесса конкретного про-

изводства лекарственного средства, сроком не больше пяти лет.

### 1.3. Основные направления стандартизации

Стандарты качества лекарственных средств должны обеспечивать разработку качественного, эффективного и безопасного лекарственного средства они должны своевременно пересматриваться с учётом новых достижений медицинской, фармацевтической и других наук и требований ведущих зарубежных фармакопей.

Особенность ситуации, сложившейся в России, заключается в том, что базовых стандартов качества в виде действующих фармакопейных статей, включенных в ГФ XI, практически нет (за исключением 83 ФС на лекарственное сырьё), а поэтому оценка представляемой на экспертизу ФСП осуществляется на основании сравнительного анализа с монографиями ведущих современных фармакопей и НД зарубежных фирм.

Одной из основных тенденций стандартизации фармацевтической продукции во всем мире является **гармонизация** требований. Яркими примерами гармонизации могут служить нормативные документы, разработанные в рамках Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека, которая объединяет Японию, США и страны, являющиеся членами Европейского Союза (ЕС), законодательство и нормативная база ЕС, создание Европейской фармакопеи (Ph. Eur.)

Вместе с тем следует отметить, что, несмотря на тенденции гармонизации, подходы к оценке качества ЛС в Ph. Eur., Фармакопее США (USP) и Британской фармакопее (BP) остаются различными.

В USP в основе количественных методов лежит требование высокой чувствительности и избирательности определения. В связи с этим для количественного определения предпочтение отдается методу ВЭЖХ. Такой подход часто используется для анализа субстанций. И в этих случаях USP

в обязательном порядке предполагает использование стандартных образцов.

Напротив, в Ph. Eur и ВР, особенно при анализе субстанций, предпочтение отдается более точным, по сравнению с ВЭЖХ и спектрометрией, объемным методам количественного определения, а недостаток избирательности компенсируется детальным анализом содержания посторонних примесей. В то же время при количественном определении спектрофотометрическим методом в Ph. Eur и ВР вместо стандартов используются величины удельного показателя поглощения, определённые в стандартных условиях на чистых образцах.

Не только различия в методологии подхода к оценке качества ЛС делают затруднительным использование материалов ведущих зарубежных фармакопей. Каждая фармакопея отражает уровень развития науки и технической оснащенности производства в отдельно взятой стране, что также обуславливает необходимость соответствующей адаптации стандартов ведущих зарубежных фармакопей. Так, требования Ph. Eur применимы только к фармацевтической продукции производящейся в соответствии с принципами и правилами GMP. В противном случае необходимо вводить дополнительные требования, как это сделано в Гос. Фармакопее Украины, гармонизированной с Ph. Eur.

**ОСТ «Стандарты качества лекарственных средств. Общие положения»** были установлены чёткие требования и включены показатели различных лекарственных форм и растительного сырья. Определено какие показатели являются обязательными, а включение каких зависит от технологии получения, природы действующего вещества и способа применения лекарственной формы.

Таким образом, ОСТ создал основу для дальнейшего совершенствования стандартизации ЛС.

Отсюда, следовательно, **основными направлениями стандартизации являются:**

1. Апробация НД и оценка уровней заложенных в них требований, осуществляемых на стадии Госконтроля ЛС – отечественных и ввозимых из-за границы.

2. Повышение требований к качеству лекарственных средств на основе углубленного изучения их физико-химических свойств и технологических процессов.
3. Разработка более совершенных методов контроля качества ЛС и их унификация внутри отдельных групп препаратов с предварительным выбором стандартных оптимальных условий.
4. Создание и использование стандартных образцов.
5. Поиск новых подходов к оценке качества препаратов по различным показателям и их обоснование.

Таким образом, совершенствование стандартизации ЛС – это совершенствование НД по всем её разделам путём комплексного сочетания физических, химических и физико-химических методов анализа на основе научно обоснованного выбора оптимальных и эффективных методик, унифицированных в пределах группы ЛС, близких по химическому строению. В основе совершенствования стандартизации ЛС лежит совершенствование фармацевтического анализа и на его основе совершенствование НД, а от неё повышение качества ЛС.

#### **1.4. Стандартные образцы. Задачи, решаемые с помощью стандартных образцов, области применения**

Широкое использование физико-химических методов связано со сравнительной оценкой испытуемого препарата по отношению к веществам, физические свойства и химический состав или активность которых отличаются постоянством и соответствуют определённым требованиям. Такие вещества называются стандартными образцами (СО) или стандартами, если они имеют официальный статус, т. е. официально утверждённые значения величин, характеризующих их состав, строение или свойства. В противном случае, т.е. при отсутствии такого статуса их называют веществами сравнения.

**Стандарт** (с англ. – норма, образец, мерило) – это типовой вид изделия, удовлетворяющий определённым условиям в отношении качества, химического состава, физических свойств и т.д.



Объективные обстоятельства привели в последние десятилетия к возникновению и развитию индустрии СО, их выпуском в промышленно развитых странах занимаются сотни организаций.

Расширение сфер применения СО обусловлено 4 основными причинами:

1. Возрастающее значение достоверности информации о составе, строении и свойствах веществ и сред.

2. Трудность получения достоверной информации как результата выполнения количественных анализов и других сложных измерительных процессов, в том числе при использовании стандартизованных и аттестованных методик и аппаратуры.

3. Недостаточная эффективность традиционного подхода к метрологическому обеспечению количественных анализов. Такой подход предусматривает обеспечение лишь отдельных этапов анализа, связанных с применением весов, электрических, оптических и др. измерительных приборов, не предусматривая контроль и устранение действия других источников погрешностей, порой наиболее существенных.

4. Интенсивное расширение областей применения индустриальных методов и приборов, основанных на получении экспериментально устанавливаемых градуировочных характеристик. Градуирование в этих ситуациях имеет особенности, приводящие к увеличению потребности СО: эти характеристики не универсальны, специфичны для каждого анализируемого вещества и даже каждого экземпляра прибора (например, удельный показатель поглощения).

Указанные причины вызвали интенсивный рост выпуска и применения СО всех категорий: от общих для группы стран до применяемых лишь в одной лаборатории.

При использовании СО достигается правильность результатов измерений величин, характеризующих состав и свойства веществ и возможность надежного градуирования аналитических приборов.

Введение СО в практику фармакоанализа позволяет достигать ряда положительных решений:

1. Применять новейшие методы исследования.

2. Обеспечивать единство измерений. Известно, что результаты анализа одного и того же препарата, проведенного на различных приборах, отличающихся чувствительностью и разрешающей способностью, могут давать существенные расхождения. Исключить влияние аппаратурной ошибки можно, используя СО, так как содержание веществ в стандартах известно и определение сводится к сравнению анализируемого препарата со стандартом в одних и тех же условиях.

3. Упрощать и ускорять измерения, что вытекает из предыдущего.

4. Повышать точность и надёжность методов анализа.

5. Развивать автоматические методы контроля качества.

Таким образом, применение СО способствует повышению правильности результатов аналитического контроля сырья, технологических процессов и готовой продукции и сокращению затрат на подобный контроль по сравнению с традиционными методами.

### **1.5. Классификация стандартных образцов: государственные, рабочие стандартные образцы, образцы веществ-свидетелей**

СО условно делят на химические и биологические. Один и тот же образец в соответствии с указаниями частной статьи может использоваться и для физико-химических, и для биологических методов анализа. Фармакопейные статьи на СО разрабатываются Научным центром экспертизы и государственного контроля лекарственных средств МЗ РФ, а на иммунобиологические препараты Национальным органом контроля медицинских иммунобиопрепаратов.

Стандартные образцы подразделяются также на:

- **государственные стандартные образцы (ГСО);**
- **рабочие стандартные образцы (РСО);**
- **стандартные образцы веществ-свидетелей (СОВС).**

Выпуск ГСО осуществляется в соответствии с фармакопейной статьёй, на этикетке указывают активность ГСО или процентное содержание; при отсутствии этого указания СО

принимают за 100 %. Каждая серия ГСО аттестуется в Институте стандартизации лекарственных средств.

В качестве РСО используют образцы серийных лекарственных веществ, соответствующие требованиям ФС. При расчете количественного содержания определяемого вещества в лекарственной форме учитывают фактическое содержание данного вещества в РСО.

Особую группу химических СО составляют так называемые вещества-свидетели, используемые для определения специфических примесей или установления компонентного состава при проведении хроматографических методов анализа. К их числу относят, например, кортизон, преднизолон. В составе СОВС могут быть использованы ГСО, РСО, а также вещества, специально изготовленные и аттестованные в соответствии с требованиями ФС.

Ряд особенностей имеют СО на антибиотики. Среди них имеются как однокомпонентные вещества, так и сложные, состоящие из нескольких компонентов близкой природы (аминогликозиды, полиены), каждый из которых определяет как активность и токсичность, так и физико-химические константы препарата. При разработке такого стандарта его активность определяется исходя из количественного содержания в нём действующего вещества. Кроме того при стандартизации антибиотиков имеется тенденция к созданию единого стандарта к группе веществ, сходных по химическому строению. Например, стандарт тетрациклина гидрохлорида является единым для всей группы его производных. При изготовлении стандартов для многокомпонентных антибиотических лекарственных средств используются субстанции, соответствующие выпускаемым отдельным компонентам.

Первыми международными СО были стандартные образцы дифтерийного анатоксина и инсулина. Первые отечественные СО лекарственных веществ (келлин, эргометрина малеат) были введены в ГФ IX в 1961 г. В ГФ X применялось 44 стандарта, 14 из которых отвечали требованиям, предъявляемым к ГСО. В настоящее время номенклатура ГСО включает около 140 наименований, в то время как в фармакопее

США XXV издания описано свыше 600 ГСО, а в Британской фармакопее 2001 г. – около 590 стандартов.

Более широко используются РСО, представляющие собой образцы 319 серийных лекарственных веществ. Их применение отражено в НД примерно на 650 наименований лекарственных средств.

### **1.6. Стандартные образцы состава и свойств, их использование в фармакопеях**

Отмечая важное значение СО для контроля качества ЛС, необходимо не выпускать из вида, что правильность результатов анализов обеспечивается не только его контролем, но и качеством применяемых методик, аналитических приборов, реактивов и многим другим.

Между тем практически все применяемые в нашей стране СО являются **стандартными образцами состава**. В то же время отечественной НД на лекарственные средства не предусмотрены **стандартные образцы свойств**, т.е. вещества, используемые для проверки показаний приборов и их калибрования. В частности, стандарты для определения температуры плавления, показателей преломления, угла вращения, рН являются стандартными образцами свойств. Однако в ГФ XI стандартные образцы для определения температуры плавления не включены, хотя они могут быть широко использованы для объективной характеристики лекарственных препаратов. Наличие стандартов температуры плавления позволит обеспечить единство измерений и повысить точность и надёжность метода. Это тем более важно, что определение температуры плавления индивидуальных лекарственных веществ в чистом виде или в виде производных широко используются в фармацевтическом анализе и включено во все существующие фармакопеи.

Хотя некоторые СО были введены ещё 1961 г. в ГФ СССР IX изд., проблема стандартных образцов лекарственных веществ является в целом ещё не до конца разработанной. Некоторые общие принципы применения СО изложены в общей статье ГФ XI «Стандартные образцы». Однако проблема СО ЛС, возникшая и развивающаяся с развитием фар-

манализа, требует дальнейшего углубленного изучения и разработки. До настоящего времени остаётся нерешённым ряд важных положений, касающихся научных основ использования, методов оценки и критериев качества стандартных образцов лекарственных веществ.

Определенные успехи в создании СО в нашей стране достигнуты в аналитической химии металлов и их сплавов. В этом направлении выполнены работы по улучшению качества особо чистых неорганических веществ, необходимых для оптической техники и радиоэлектроники, а также некоторых органических веществ, например, мочевины для медицинских целей. При этом ряд приёмов, используемых при обработке СО в некоторых отраслях промышленности (например зонная плавка) могут быть применены для приготовления СО лекарственных веществ после соответствующей модификации.

Значительный интерес представляют исследования, связанные с выяснением наиболее перспективных групп ЛС, для которых в первую очередь необходимы ГСО, а также с изучением требований в отношении их качества и методов их контроля. На основании анализа фармакопей ряда стран известный специалист по лекарственным препаратам профессор А.П. Арзамасцев в 1978 г. пришёл к выводу о том, что для увеличения числа отечественных СО наиболее перспективна группа стероидных препаратов. Имеющиеся СО почти не изучены в области применения их для других видов анализа, например для ИК-спектроскопии при определении подлинности.

Применение стандартов для ИК-спектроскопии основывается на необходимости идентификации соединений, имеющих очень близкое строение, подлинность которых нельзя с достаточной достоверностью установить другими способами. К таким соединениям, помимо стероидов, относятся сульфаниламиды, барбитураты, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины и другие лекарственные вещества.

Таким образом, на основании имеющихся данных, очевидно, что первоочерёдное исследование СО должно касаться следующих моментов:

1. Техничко-экономическое и метрологическое обоснование номенклатуры, позволяющей контролировать наибольшее количество ЛС с помощью наименьшего числа образцов.

2. Разработка единых метрологических требований для обеспечения качества СО.

3. Использование методов анализа веществ особой степени чистоты.

Для создания единообразия и действительной идентичности СО лекарственных веществ используются специально приготовленные международные химические стандарты, разрабатываемые справочным центром ВОЗ в тесном сотрудничестве со многими национальными организациями, в том числе и Фармакопейным комитетом РФ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П., Сеннов П.Л. Стандартные образцы лекарственных средств. – М.: Медицина, 1978. – 248 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Ч. I. Общая фармацевтическая химия: учеб. для фарм. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. школа, 1993. – 432 с.
3. Буран А.В. Основные направления государственного контроля лекарственных средств в свете внедрения GMP ЕС и вступления России в ВТО // Эконом. вестник фармации. – 2003. – № 11 (69). – С. 7–12.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. I. Общие методы анализа / МЗ СССР – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
5. Евтушенко Н.С., Лутцева А.И., Триус Н.В. Научные исследования по стандартизации лекарственных средств в процессе государственного контроля // Фармация. – 2002. – № 3. – С. 3–8.
6. Ковалёва Е.Л., Багирова В.Л., Шаназаров К.С. От внедрения ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» к созда-

- нию государственной фармакопеи // Химико-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 11. – С. 37–39.
7. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».
  8. Хабриев Р.И., Ягудина Р.И. Анализ состояния качества отечественных лекарственных средств // Химико-фарм. журн.– 2003. – Т. 37, № 8. – С. 41–43.
  9. Федеральный закон «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22 июня 1998 г. – 2-е изд. – М., 2000. – 32 с.

## **Глава 2. РОЛЬ МЕТРОЛОГИИ В СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### **Программные вопросы**

1. Государственная метрологическая служба РФ, основные проблемы и задачи, государственная система обеспечения единства измерений.
2. Аналитические приемы в фарманализе и их характеристика.
3. Теория ошибок и статистическая обработка результатов анализов.
4. Стандартные образцы как метрологические средства для оценки качества и свойств лекарственных средств.
5. Критерии и способы оценки качества стандартных образцов лекарственных веществ.

### **2.1. Государственная метрологическая служба РФ, основные проблемы и задачи, государственная система обеспечения единства измерений**

**Метрология (от греч. metron – мера и logos – наука) – наука об измерениях, методах и средствах обеспечения их единства и способах достижения требуемой точности.**

**К основным проблемам метрологии относятся:**

- **Общая теория измерений.** О значении измерений Д.И. Менделеев сказал: «В природе мера и вес – суть главные орудия познания. Наука начинается тогда, когда начинают измерять».

- **Единицы физических величин и их системы.** В метрической системе мер и весов по международной системе единиц СИ (Système International – SI) приняты следующие единицы: за единицу длины – м (метр), массы – кг (килограмм), объема – м<sup>3</sup> (метр кубический), времени – с (секунда).



да), температуры – °С (градус Цельсия) или К (Кельвин), количество вещества – моль, электрический ток – А (ампер).

- Методы и средства измерений.
- Методы определения точности измерений (теория погрешностей измерений).
- Основы обеспечения единства измерений и единообразия средств измерений.
- Эталоны и образцовые средства измерений.
- Методы передачи размеров единиц от эталонов или образцовых средств измерений рабочим средствам измерений.

Истинное значение физической величины – значение идеальным образом отражающее характер объекта как в количественном, так и в качественном отношении.

Для обеспечения единства и достоверности измерений в стране создана сеть государственных метрологических органов, называемая Государственной метрологической службой РФ.

В России руководство Государственной метрологической службой осуществляет Государственный комитет РФ по стандартам (ГКС).

Под руководством Государственной метрологической службы действуют органы ведомственных метрологических служб (ВМС), создаваемых министерствами и ведомствами для обеспечения метрологического надзора в своей отрасли.

В РФ созданы 30 головных организаций и 200 базовых, включающих ряд научно-исследовательских институтов и филиалов, в частности:

- Всероссийский НИИ метрологии им. Д.И. Менделеева в Санкт-Петербурге, возникший из Главной Палаты мер и весов, созданной в 1893 г. В институте разрабатываются, воспроизводятся и хранятся государственные эталоны единиц измерений, разрабатываются и совершенствуются методы точных измерений физических величин, определяются физические константы, характеристики веществ и материалов.

Области измерений: температурные, фотометрические, плотность, вязкость, состав газов и др.

- Всероссийский НИИ физико-технических и радиотехнических измерений (ВНИИФТРИ) (пос. Менделеево, Московской области), который занимается эталонами времени и частоты, а также возглавляет Государственную службу времени и частоты РФ.

- Всероссийский НИИ Комитета стандартов, мер и измерительных приборов при правительстве РФ (ВНИИКС) (Москва).

Эта головная организация в области прикладной метрологии занимается разработкой научных основ организации метрологического обслуживания, методов испытаний, поверок и др.

- Уральский НИИ метрологии им. Д.И. Менделеева (Екатеринбург), обслуживающий Урал и прилегающие районы Сибири. Является головной организацией в области стандартных образцов.

Деятельность Государственной метрологической службы направлена на решение научно-технических проблем метрологии и осуществление необходимых законодательных и контрольных функций, а именно:

- установление допущенных к применению единиц физических величин, системы государственных эталонов единиц;
- разработка общероссийских поверочных систем;
- разработка стандартных методов и средств испытаний и контроля, требующих высокой точности;
- разработка теории измерений, методов оценки погрешностей;
- надзор за приборостроением и эксплуатацией средств измерений;
- систематические поверки мер и измерительных приборов, ревизии состояния измерений на предприятиях и организациях;
- определение физических констант и физико-химических свойств веществ и материалов, а также получение стандартных образцов этих свойств.

Задачи, стоящие перед Государственной метрологической службой, решаются с помощью Государственной системы обеспечения единства измерений (ГСИ).

Единство измерений – это состояние измерений, при котором их результаты выражены в узаконенных единицах, и погрешности измерений известны с заданной вероятностью.

ГСИ является нормативно-правовой основой метрологического обеспечения научной и практической деятельности в оценке и обеспечении точности измерений. Она представляет собой комплекс установленных стандартами взаимосвязанных правил, положений, требований и норм, определяющих организацию и методику проведения работ по оценке и обеспечению точности измерений.

Основными объектами стандартизации ГСИ, изложенными в ряде ГОСТов (ГОСТ – документ, в котором перечисляется обязательная для предприятий характеристика выпускаемых ими изделий), являются:

1. Государственные эталоны и общероссийские поверочные системы. **Эталон** – конкретная мера, измерительный прибор, предназначенный для воспроизведения и хранения физической величины.

2. Методы и средства поверки системы измерений.

3. Номенклатура нормируемых метрологических характеристик.

4. Методики выполнения измерений (ГОСТ Р 8.563-96).

5. Методики оценки достоверности и формы представления о свойствах вещества и материалов (ГОСТ Р 51672-2000).

6. Требования к стандартным образцам состава и свойств веществ и материалов (ГОСТ 8.315 - 97).

7. Термины и определения в области метрологии (РМГ 29-99 и ГОСТ Р 1.12-99).

8. Организация и порядок проведения государственных испытаний, поверки и метрологической аттестации средств измерений, метрологической экспертизы и аттестационных данных о свойствах веществ и материалов.

Метрологическую экспертизу методик количественного химического анализа (МКХА) проводят с целью установить

соответствие МКХА предъявляемым метрологическим требованиям.

В общем случае при метрологической экспертизе МКХА подвергаются критическому анализу (оценивают):

- правильность наименований измеряемых величин и обозначений их единиц;
- выбор средств измерений (в том числе стандартных образцов);
- соответствие метрологических характеристик МКХА заданным требованиям;
- процедуры контроля погрешности результатов измерений;
- полноту изложения требований, правил и операций;
- правильность метрологических терминов.

## **2.2. Аналитические приёмы в фармакоанализе и их характеристика**

В фармацевтическом анализе имеют место быть следующие типы аналитических приемов:

1. Во-первых, различного рода измерения:

- измерение объема (с помощью пипеток, бюреток, мерных колб);
- измерение массы (взвешивание на весах).

Следовательно, одна из перечисленных проблем метрологии – обеспечение единства измерений и единообразия средств измерений – имеет для фармации очень большое значение.

Для достижения единства измерений (т.е. получения результатов, выраженных в узаконенных единицах, независимо от места и средств измерений) должна проводиться правильная градуировка и периодическая поверка всех применяемых средств измерений. Поверка – это метод передачи размеров единиц.

Однако эти проблемы не относятся к вопросам, решаемым фармакоанализом. Правильная градуировка приборов (или калибровка посуды) относится к сфере аналитического приборостроения, а периодической поверкой средств измерений занимаются лаборатории государственного надзора за вне-

дрением и соблюдением стандартов и средств измерительной техники.

2. Во-вторых, при расчете количественного содержания лекарственных препаратов и отдельных ингредиентов в сложных лекарственных формах для нахождения оценок погрешностей измерений используется аппарат теории вероятностей, математической статистики и других разделов математики – это тоже область проблем, которой занимается метрология. Важность этой проблемы для контроля качества лекарственных средств в фарманализе неоспорима.

### **2.3. Теория ошибок и статистическая обработка результатов анализа**

Как известно, одним из важнейших требований, предъявляемых к методам анализа, является их **точность**. Оценить точность метода анализа можно только с помощью теории ошибок, которая является разделом метрологии – науки о точных измерениях.

Согласно классической теории ошибок, надежную оценку точности определений можно сделать только на основании бесконечно большого числа параллельных измерений.

В настоящее время в химическом анализе пользуются современной теорией ошибок, согласно которой надежную оценку точности результатов параллельных измерений можно сделать при любом их числе, но не меньше трех.

Теории ошибок применимы только в том случае, если распределение ошибок подчиняется **закону нормального распределения**. Для оценки точности методов анализа необходимо производить статистическую обработку результатов опытов. При статистической обработке из серии параллельных опытов необходимо исключить промахи (также исключаются систематические ошибки) и получить ряд результатов, содержащих только случайные ошибки, так как **статистическая обработка применима исключительно к случайным ошибкам**. Это означает, что результаты, полученные при статистической обработке выборки, будут достоверны лишь в том случае, если эта выборка однородна, т.е. если

варианты, входящие в нее, не отягощены грубыми ошибками, допущенными при измерении или расчете.

При статистической обработке результатов анализа определяют ряд метрологических характеристик метода:

1. Среднее арифметическое ( $\bar{X}$ ).
2. Дисперсию ( $\sigma^2$ ).
3. Среднее квадратичное отклонение отдельного результата от среднего арифметического ( $\sigma$ ) – **стандартное отклонение**.
4. Среднее квадратичное отклонение среднего арифметического ( $\sigma_{\bar{X}}$ )
5. Точность прямых измерений ( $J_p$ ) – **воспроизводимость**.
6. Относительную ошибку в % (A) – **погрешность метода**.
7. Доверительный интервал ( $\alpha$ )

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

Среднее арифметическое можно записать также следующим образом:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{i=n} X_i,$$

где  $n$  – количество параллельных определений

$$\sigma^2 = \frac{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{n-1} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} (X_i - \bar{X})^2}{n-1}$$

$$\sigma_{(s)} = \sqrt{\frac{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=n} (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

Как дисперсия, так и среднее квадратичное отклонение отдельного результата от среднего арифметического характе-

ризируют рассеивание полученных экспериментальных данных около их среднего арифметического

$$\sigma_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$J_p = \sigma_{\bar{X}} \cdot t_{\alpha}$ , где  $t_{\alpha}$  – коэффициент Стьюдента или коэффициент нормированных отклонений, который зависит от заданной надежности ( $\alpha$ ) [чаще 0,95, реже 0,99 и очень редко 0,999] и числа степеней свободы ( $K$ ). Значение  $K$  вычисляют по формуле  $K = n - 1$ .

**Погрешность метода (А)** определяют с заданной надежностью по формуле:

$$A = \frac{J_p \cdot 100}{X}$$

$$a = \bar{X} \pm J_p$$

Приступая к фактической обработке результатов анализа, прежде всего **устанавливают, какие из результатов являются промахами**. К числу промахов относят те результаты, которые отличаются от  $\bar{X}$  более чем на 2,3 и 4  $\sigma$ . Для критерия промахов также используют величину  $J_p \sqrt{2}$ . При этом считают, что отдельные результаты анализа не должны отличаться друг от друга на величину, превышающую  $J_p \sqrt{2}$ .

Часто пользуются правилом «трех сигм», согласно которому к промахам относятся те результаты анализа, которые отличаются от  $\bar{X}$  более чем на 3  $\sigma$ .

Так, например, при фотоэлектроколориметрическом определении ментола, основанном на реакции с раствором п-диметиламинобензальдегида

(п-ДМАБА), были получены следующие результаты: 96,6; 95,4; 96,5; 96,1; 95,9 и 94,3 %. Для доказательства того, что среди полученных результатов есть промахи, необходимо вычислить  $\bar{X}$  и  $\sigma$ .

$$\bar{X} = 96,0 \quad \sigma = \sqrt{\frac{1,24}{6-1}} = 0,498$$

$$3\sigma = 0,498 * 3 = 1,49$$

$$96,0 + 1,49 = 97,49$$

$$96,0 - 1,49 = 94,51$$

Из полученных вычислений очевидно, что сомнительный результат (94,3 %) является промахом и в расчет не принимается. Поэтому все необходимые метрологические характеристики метода рассчитывают на основании 5, а не 6 результатов анализа.

В-третьих, так как дальнейшее развитие фарманализа связано с широким применением новейших физико-химических и физических методов, важнейшее и возрастающее значение для внедрения прогрессивных методов контроля качества лекарственных средств приобретают стандартные образцы.

#### **2.4. Стандартные образцы как метрологические средства для оценки качества и свойств лекарственных средств**

Стандартные образцы (СО) представляют собой метрологические средства меры в виде вещества, воспроизводящие величины, характеризующие свойства или состав веществ и материалов.

В зависимости от аттестуемой характеристики стандартные образцы условно подразделяются на два типа:

- 1) стандартные образцы свойств;
- 2) стандартные образцы состава.

Стандартные образцы свойств, применяемые для предварительной калибровки приборов, относятся к сфере аналитического приборостроения. Исключение составляют стандартные образцы для определения температуры плавления.

Температурные измерения – специфическая область метрологии, так как температура как физическая величина непосредственно не поддается измерению: возможно лишь ее косвенное определение через измерение свойств вещества, однозначно связанных с температурой. Основой всех практических измерений в настоящее время является Международная практическая температурная шкала, которая воспроизводится по постоянным (реперным) точкам равновесия ряда чистых веществ.

Для обеспечения единства измерений необходима **поверка** измерительных приборов, например, путем сличения их показаний с эталонами и между собой.



В условиях фарманализа для проверки правильности показаний термометров Международная фармакопея 2-го издания, Фармакопея США, начиная с 18 издания рекомендуют использовать стандартные вещества, характеризующиеся известной, постоянной температурой плавления. Например, 13 стандартных образцов температур плавления ВОЗ разрабатывались на материале обычного, доступного в продаже качества (температурный интервал 69–263°C). Позднее качество стандартных образцов было изучено методом ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии), установлены термодинамические характеристики, термостабильность и фактическое содержание основного вещества, которые могут быть рекомендованы в качестве стандартных образцов.

Компендиум Медикаменторум для определения температур плавления рекомендует использовать стандартные образцы, рекомендованные ВОЗ: левомецетин ( $t_{пл.}$  152–153 °C), прогестерон ( $t_{пл.}$  130–131 °C), преднизолон ( $t_{пл.}$  231–232 °C), бензойная кислота ( $t_{пл.}$  120–120,5 °C) и др.

В ГФХ стандартные образцы температуры плавления отсутствуют, хотя из 738 статей в 200 статьях рекомендуют определение температуры плавления для оценки доброкачественности лекарственных средств.

Большинство фармакопейных стандартных образцов являются стандартными образцами химического состава. Такие стандартные образцы должны удовлетворять двум основным метрологическим требованиям:

1) постоянству эталонируемых величин как в процессе самого измерения, так и в течение достаточно длительного срока службы эталона;

2) истинному (в пределах некоторой погрешности) значению величин, характеризующих эталон.

**Всякий эталон как измеритель должен быть более точным, чем измеряемый с его помощью объект.** Наилучшим, но не всегда наиболее легким, способом для качественной классификации чистоты стандартного образца является числовое выражение содержания основного компонента. Идеальным было бы получение лекарственного вещества в состоянии, близком к стандарту абсолютной чистоты. Это

позволило бы изучать лекарственные вещества более достоверно в отношении:

- аналитических испытаний (подлинность, доброкачественность, количественное определение основного компонента);
- точности дозирования в лекарственных формах;
- фармакологической и терапевтической активности и побочных реакций.

Однако, получение, оценка и хранение СО являются дорогостоящими и требуют значительных материальных затрат. Кроме того, известно, что примеси (побочные продукты синтеза и др.) должны быть удалены из лекарственных веществ до концентраций, при которых уже не встречаются нежелательные явления (например, возрастание токсичности, возникновение побочного действия). Поэтому требования, часто очень высокие, предъявляемые к химическим веществам и их СО, нельзя переносить на аналогичные лекарственные вещества и их СО.

При оценке степени пригодности СО состава во внимание принимаются:

- метрологическое назначение;
- метод анализа испытуемого объекта;
- чистота вещества.

Как уже указывалось, в зависимости от назначения СО могут представлять собой:

- специально приготовленные высокочистые соединения;
- или быть веществами фармакопейной степени чистоты.

Для количественного определения лекарственных средств физико-химическими методами используют специально приготовленные СО. Причем, если нет других указаний, при перерасчете количественного содержания определяемого вещества, СО принимают за 100 %.

## **2.5. Критерии и способы оценки качества стандартных образцов**

Чтобы приготовить СО специальной степени чистоты, вещество, полученное от химико-фармацевтической промышленности, обычно подвергают предварительной проверке в зависимости от назначения стандарта (обычно исполь-

зуют отдельную серию препарата, которую при необходимости можно подвергнуть очистке). Если материал пригоден для дальнейшего изучения, то организуют дополнительные исследования в различных лабораториях и делают вывод о возможности использования вещества в качестве СО.

Какие методы используют для оценки качества стандартных образцов?

- методы, предназначенные для идентификации вещества;
- методы для установления его чистоты.

Идентичность вещества, предлагаемого в качестве стандартного образца, устанавливают в тех случаях, когда СО разрабатывается впервые. В этом случае применяют ряд аналитических методов: элементарный анализ, функциональный анализ, ИК-, УФ-, ЯМР-, масс – спектры.

Степень чистоты может быть выражена количественно несколькими способами:

1. Указывают точную концентрацию каждого постороннего компонента с учетом его фактического содержания (но при этом некоторые примеси могут быть не обнаружены).

2. Проводят суммарное определение примесей путем измерения отклонений некоторых физических свойств от свойств «идеально» чистого вещества, при условии, что известна степень этого отклонения как функция состава вещества.

Для установления чистоты химического СО используемые аналитические методы подразделяют:

- 1) на требующие сравнения с наружным стандартом (например, хроматографические или спектрофотометрические);
- 2) зависящие от внутренних термодинамических свойств системы (метод фазовой растворимости или ДСК – для измерения примесей в стандартном образце).

Из множества физико-химических методов, применяемых в фармакоанализе для оценки чистоты, наиболее часто используют УФ-спектроскопию для определения примесей, содержащих характерный хромофор. Однако оно ограничено небольшим числом максимумов поглощения в УФ-области

значительного количества соединений, содержащих подобные хромофоры.

ИК-спектр имеет небольшую ценность для обнаружения примесей. Что касается спектроскопии ЯМР, то этот метод очень редко используется для определения чистоты.

**Наибольшую ценность при обнаружении примесей в стандартных образцах имеют хроматографические методы анализа: ТСХ, ГЖХ и в особенности ВЭЖХ.**

Метод ТСХ дешев, прост в аппаратном оформлении и применим в области микрограммовых количеств. Он отличается большой гибкостью, способностью детекции многих соединений, простотой подготовки образцов для анализа, возможностью быстрого количественного и качественного определения заданных в анализе соединений и легкостью документации полученных результатов. Полезность метода увеличивается при использовании, наряду с пластинами Sorbfil и Armsorb, пластин для обращенно-фазной хроматографии «Плазмахром». Указанные пластины обладают значительно большей химической стойкостью, чем пластины «Силуфол», их можно последовательно опрыскивать 5-6 реагентами для обнаружения разных классов веществ.

Интерес к ТСХ поддерживается появлением в продаже пластинок с привитыми к силикагелю химическими фазами ( $C_2$ ,  $C_8$ ,  $C_{18}$  и др.), так называемый обращенно-фазный вариант (ОФ-ТСХ).

Лучшего разделения смеси веществ методом ТСХ можно достигнуть, применив специальные приемы хроматографирования – повторное и двухмерное. Повторное хроматографирование заключается в том, что после завершения первого хроматографирования пластинку высушивают и подвергают повторному пропусканию с той же или иной ПФ в том же направлении. При двухмерном хроматографировании, повторное пропускание осуществляют в направлении, перпендикулярном направлению начального движения. Анализируемая проба при этом наносится на диагональ квадратной пластины, вблизи одного из его углов.

Последний вариант ТСХ с использованием одной и той же ПФ часто применяют для проверки устойчивости веществ

в условиях хроматографирования. Устойчивые вещества образуют пятна, лежащие только на диагонали пластинки.

**Одним из наиболее чувствительных методов является масс-спектрометрия (МС),** позволяющая получать масс-спектры пико- и нанограммовых количеств веществ. Наряду с этим масс-спектры обладают высокой информативностью, благодаря чему в ряде случаев возможно определить элементарный состав вещества и строение его молекул на основании лишь данных МС. Это делает указанный метод весьма полезным для изучения микроколичеств веществ, содержащихся в смесях, чему особенно способствовало создание гибридных методов – хромато-масс-спектрометров, в которых осуществлена комбинация газожидкостного или жидкостного хроматографа с масс-спектрометром. Для установления состава смесей также применяют комбинацию ТСХ и МС.

Суть объединения последних методов заключается в разделении смеси на пластинках ТСХ с последующим элюированием веществ из каждой зоны. Упаренные элюаты подвергают МС-анализу при прямом вводе образца в источник масс-спектрометра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гейсс Ф. Основы тонкослойной хроматографии (планарная хроматография). – Т.1,2. – М., 1999.
2. ГОСТ Р 8.563–96. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений.
3. ГОСТ 8. 315–97. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения.
4. ГОСТ Р 1. 12–99. Государственная система стандартизации РФ. Стандартизация и смежные виды деятельности. Термины и определения.
5. ГОСТ Р 51672–2000. Метрологическое обеспечение испытаний продукции для целей подтверждения соответствия. Основные положения.
6. Государственная фармакопея СССР: Вып.1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – С. 199–251.

7. Григорьева В.М., Ломова М.А. Стандартные образцы, применяемые в фармацевтическом анализе // Фармация.– 1983.– № 1. – С. 53–54.
8. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994. – 287 с.
9. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. В 2-х т. – М., 1981. – Т. 1 –616 с.; Т. 2– 257 с.
10. Крамаренко В.Ф., Попова В.И. Фотометрия в фармацевтическом анализе.– Киев: Здоров'я, 1972. – 191 с.
11. Основы аналитической химии. В двух книгах / под ред. акад. Ю.А. Золотова. Изд. 2-е. – М.: Высшая школа, 1999.– Кн.1. – 351 с.
12. РМГ 29–99. Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Основные термины и определения.
13. Румшинский Л.З. Математическая обработка результатов экспериментов. – М.: Наука, 1971.– 142 с.
14. Сливкин А.И., Селеменев В.Ф., Суховерхова Е.А. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств: учебное пособие. – Воронеж: Изд-во Воронеж. ун-та, 1999. – 368 с.
15. Степин Б.Д. Применение международной системы единиц физических величин в химии: практ. пособие. – М.: Высшая. школа, 1990. – 96 с.
16. Чистяков В.В., Анисимова О.С., Шейнкер Ю.Н. Комбинация тонкослойной хроматографии и масс-спектрометрии – эффективный метод определения малых количеств примесей // Аналит. методы контроля в разработке и производстве синтез. лекарственных препаратов: сб. науч. тр. ВНИХФИ – М., 1985. – С. 13–19.
17. Уэндландт У. Термические методы анализа. – М.: Мир, 1987. – 526 с.
18. Analysis of herbal drugs // Int. Labmate. 1999. – V. 24, № 6. – P. 10.

## **Глава 3. ОШИБКИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, И ИХ ХАРАКТЕР**

### Программные вопросы

1. Характеристика фармацевтического анализа.
2. Ошибки методов анализа.
3. Факторы, влияющие на правильность результатов анализа.
4. Надежность измерений, систематические и случайные погрешности.
5. Источники ошибок в анализе лекарственных средств.

Соответствие качества лекарственного средства требованиям законодательства (фармакопеи и заменяющей ее документации) устанавливается на основании данных фармакопейного анализа. При этом устанавливается доброкачественность лекарственного препарата, складывающаяся как из определения его подлинности, так и обнаружения примесей и количественного содержания действующего вещества.

### **3.1. Характеристика фармацевтического анализа**

К фарманализу предъявляются следующие требования: достаточная точность, высокая чувствительность, экспрессность и затраты минимального количества препаратов и реактивов.

Чувствительность реакций обычно выражают открываемым минимумом и предельной концентрацией или предельным разбавлением.

Открываемым минимумом называется то наименьшее количество вещества, содержащееся в исследуемом растворе, которое можно обнаружить данным реактивом при определенных условиях. Открываемый минимум выражается в мг или мкг.

Под предельной концентрацией или предельным разбавлением понимают наименьшую концентрацию вещества в растворе, определенный объем которого дает еще положительный результат реакции.

Например, предельная концентрация водного или спиртового раствора фенольного соединения в реакции с железом (III) хлоридом составляет 1:1000, а с диазореактивом 1:10000, поэтому реакция образования азокрасителя чаще применяется в фармацевтическом анализе.

### 3.2. Ошибки методов анализа

О точности применяемого метода анализа судят по результатам серии параллельных определений одного и того же вещества избранным методом. Полученные результаты должны быть близкими между собой и по возможности соответствовать истинному содержанию вещества в пробе.

Однако никогда нельзя получить абсолютно точный результат. При анализе получают только приближенные значения определяемой величины, так как при взвешивании, измерении объема, оптической плотности и т.д. могут возникнуть определенные ошибки.

Под ошибкой определения подразумевают разность между истинной ( $P$ ) и измеренной ( $P_1$ ) величинами:

$$A = P - P_1$$

Найденная ошибка ( $A$ ) называется абсолютной. Отношение абсолютной ошибки к истинному значению измеряемой величины называется относительной ошибкой ( $A_{\text{отн.}}$ ), которую выражают в %:

$$A_{\text{отн.}} = \frac{A \cdot 100}{P}$$

### 3.3. Факторы, влияющие на правильность результатов анализа

Цель любого количественного определения – получить экспериментальные данные, которые как можно ближе соответствуют наиболее вероятному составу анализируемого образца.



Состав сложного образца невозможно установить со 100 % вероятностью. Однако можно получить хорошую степень приближения, повторяя анализы образца, в особенности с использованием различных методов.

Для оценки выбранного метода проводят многократные анализы стандартов: различие между полученными данными и действительным составом стандарта служит мерой надежности проверенного метода. Поскольку от определения к определению результаты анализа несколько изменяются, принято данные анализа обрабатывать простыми методами статистики. Для этого на основании ряда измерений находят среднее значение, определяют разброс результатов относительно среднего значения.

Разброс характеризуют параметром, который называют **воспроизводимостью**

$J_p = \sigma_{\bar{x}} \cdot t_{\alpha}$ , где  $\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$  – среднее квадратичное отклонение (**погрешность**).

Для определения правильности метода необходимо иметь стандартные образцы (СО) известного состава. Задача может быть упрощена, если СО служат чистые химические соединения.

Надежный метод анализа должен обладать удовлетворительной воспроизводимостью и правильностью. Воспроизводимость – это характеристика качества определений, отражающая близость друг к другу результатов определений одной и той же величины, полученных в разных местах, разными средствами, разными операторами (аналитиками), в разное время, но приведенных к одним и тем же условиям. Правильность, согласно метрологической терминологии, – характеристика качества определений или измерений, отражающая близость к нулю систематической погрешности в их результатах.

С другой стороны, высокая воспроизводимость не обязательно означает, что правильность метода тоже хороша. Следует помнить, что если даже приборы выдают результаты измерения с точностью до 3-х или 4-х десятичных знаков,

правильность этих данных зависит от точности калибровки данного прибора. Таким образом, все оборудование, используемое для измерения, необходимо калибровать с помощью высококачественных стандартов.

С этой целью используемая весоизмерительная, оптическая, спектральная аппаратура должна периодически подвергаться **поверке**. Поверка – это способ признания средства измерений пригодным к применению на основании результатов контроля соответствия его метрологических характеристик (определяемых экспериментально) установленным требованиям.

### **3.4. Надежность измерений**

Количественное определение индивидуального вещества или отдельных ингредиентов в лекарственной форме представляет заключительную стадию анализа.

В полученных результатах должны быть исключены **систематические погрешности** и **промахи**, а могут содержаться лишь **случайные погрешности**.

Систематические погрешности – это погрешности, вызываемые известными причинами или причинами, которые можно установить при детальном рассмотрении хода химического анализа. К числу систематических погрешностей относятся погрешности, которые могут появляться за счет:

- неправильного отбора средней пробы;
- вследствие некорректной методики исследования;
- взвешивания на недостаточно чувствительных весах;
- использования неповеренных разновесов, мерных колб, бюреток, пипеток;
- неисправности используемой аппаратуры (неисправные фотоэлементы или дефекты усилительной схемы спектрофотометра, присутствие рассеянного излучения, неправильная калибровка шкалы длин волн и оптической плотности, большое значение спектральной ширины щели). Большая ширина щели прибора может быть одной из главных причин систематических искажений спектрофотометрических измерений.

Надежность спектрофотометрических измерений обеспечивается периодической калибровкой прибора. Калибровке подлежат шкалы длин волн (волновых чисел) и оптической плотности (пропускания). Градуировку шкал длин волн производят один раз в месяц, а также при изменении температуры воздуха в помещении на  $5^{\circ}$  и больше. Шкалу пропускания проверяют по контрольным светофильтрам, при этом следует учитывать, что абсолютная ошибка шкалы пропускания спектрофотометров составляет 1- 1,5 %. Кроме того, для исключения систематической ошибки периодически проверяют также уровень рассеянного света, спектральный диапазон и чувствительность прибора.

Учитывая, что фото- и спектрофотометрические исследования лекарственных средств проводят в основном в растворах, точность результатов анализа зависит от свойств растворителей. Растворители для спектрофотометрических измерений должны отвечать следующим требованиям:

- 1) обладать достаточной растворяющей способностью по отношению к лекарственным средствам;
- 2) обладать устойчивостью к излучению используемой длины волны;
- 3) не должны флуоресцировать;
- 4) обладать оптическим постоянством;
- 5) не должны вступать в реакцию с анализируемыми веществами и материалом кювет;
- 6) не должны поглощать свет в той же области спектра, что и растворенное вещество.

Что касается последнего требования, то в случае сильного поглощения растворителя вообще невозможно проводить определения, так как не удастся раскрытием щели привести стрелку миллиамперметра спектрофотометра в положение условного нуля.

Также спектрофотометрические измерения вблизи границы пропускания растворителя являются ненадежными.

При внимательном подходе к исполнению экспериментов систематические ошибки можно всегда оценить по величине и значению и полностью их исключить.

**Промахи** – это грубые погрешности, допущенные из-за небрежности или заведомой некомпетентности аналитика.

**Случайные погрешности** не имеют видимой причины. Источник их случаен и непредсказуем: вибрация чашки весов; одностороннее воздействие случайных внешних факторов; случайные факторы эксперимента.

Появление случайных ошибок того или иного знака равновероятно. Общая случайная погрешность не постоянна ни по абсолютному значению, ни по знаку, но появление существенной случайной погрешности, тем не менее, вероятно для каждого анализа, чем больше ее абсолютное значение. Оценку случайных погрешностей проводят на основе теории математической статистики.

На правильность и воспроизводимость результатов анализа влияют такие факторы, как нестабильность показаний приборов, эффекты, связанные с загрязнениями растворителей, с влиянием температуры, реактивная ошибка.

Если аналитический метод основан на поглощении энергии или диффузии частиц, показания регистрирующего прибора могут зависеть от температуры. Это влияние особенно проявляется в ГЖХ и в полярографии.

Реактивная ошибка химического анализа обусловлена тем, что все применяемые реактивы не являются абсолютно чистыми, а содержат некоторое количество примесей, иногда и примеси определяемых компонентов. Один из наиболее простых и распространенных способов учета реактивной ошибки химического анализа состоит в параллельном определении искомого компонента в анализируемой и «холостой» пробах, причем в последней содержатся все компоненты, кроме определяемого. Вычитание результата анализа холостой пробы из результатов анализа образца позволяет исключить реактивную ошибку.

### **3.5. Источники ошибок в анализе лекарственных средств**

Весьма существенные ошибки связаны с неправильным выполнением операций анализов.

Факторы влияют на правильность и воспроизводимость:  
1) выполнение операций (небрежное → тщательное);

2) калибровка приборов (ошибочная → точная);

3) прибор (несовершенный → совершенный).

В зависимости от указанных факторов правильность и воспроизводимость могут быть плохими (если выполнение операций небрежное, калибровка ошибочная, прибор несовершенный), правильность удовлетворительная (если выполнение операций небрежное, калибровка точная, прибор совершенный) и воспроизводимость хорошая (выполнение операций тщательное, калибровка точная, прибор совершенный).

Таким образом, возможные источники ошибок, возникающих в анализе лекарственных средств, следующие:

- взятие навесок;
- отмеривание объемов жидкостей пипеткой или бюреткой;
- снятие показаний при титровании или фотометрировании;
- не совсем корректный выбор методики количественного определения, когда точка эквивалентности фиксируется раньше или позднее оттитровывания целевого продукта (перехода окраски индикатора);
- погрешности калибровки мерной посуды (пипетки, бюретки, мерные колбы), которая составляет  $\pm 0,01-0,02$  мл. Ошибка возрастает при уменьшении объемов раствора для анализа и соответственно титранта. Поэтому ГФ и НД рекомендуют использование для титрования 20–25 мл раствора определяемого вещества;
- концентрационная ошибка. Она обусловлена некорректным выбором количества добавляемого индикатора. Большое количество индикатора изменяет показатель титрования ( $pT$ ), что приводит к погрешности.

Поэтому к индикаторам в кислотно-основном титровании предъявляются следующие требования:

1. Окраска индикатора при близких значениях  $pH$  должна явно отличаться.
2. Изменение цвета индикатора должно происходить резко в небольшом интервале значений  $pH$ .
3. Окраска индикатора должна быть как можно интенсивней.

4. Количество щелочи или кислоты, необходимое для изменения окраски индикатора, должно быть настолько мало, чтобы не искажать результаты анализа.

5. Изменение окраски индикатора должно быть вполне обратимым процессом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. – М.: Медицина, 1971. – 240 с.

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: учеб. для вузов. – Пятигорск, 1993. – 432 с.

3. Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. – Л.: Химия, 1975. – 232 с.

4. Будников Г.К., Медянцева Э.П., Улахович Н.А. Термины и основные понятия в аналитической химии. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1991. – 131 с.

5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

6. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994. – 287 с.

7. Метрологическое обеспечение спектрофотометрического анализа лекарственных средств: методические рекомендации. – Львов, 1984. – 18 с.

8. Отто М. Современные методы аналитической химии. Т. 1. – М.: Техносфера, 2003. – 416 с.

9. Пиккеринг У.Ф. Современная аналитическая химия. – М.: Химия, 1974. – 559 с.

10. Тенцова А.И., Сенов П.Л., Беликов В.Г. Основные направления фармацевтического анализа // Фармация. – 1978. – № 1. – С. 7–12.

## **Глава 4. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ**

### Программные вопросы

1. Определение аналитической валидации.
2. Цель валидации.
3. Характеристика аналитических методик.
4. Классификация методов, используемых для контроля фармацевтической продукции.
5. Виды валидации и валидированная оценка методик.

Контроль качества – часть GMP, связанная с отбором проб и проведением испытаний, а также с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что необходимые испытания проведены и, что сырье и материалы не разрешены для использования, а продукция не разрешена для продажи до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

Аналитический контроль фармацевтических продуктов или определенных веществ в препарате необходим, чтобы гарантировать их безопасность и эффективность на протяжении всего срока годности, включая хранение, распространение и использование. Такой контроль должен проводиться в соответствии со спецификациями, разработанными и валидированными во время разработки препарата. Это гарантирует, что спецификации качества применимы как к фармацевтической продукции, использованной для установления биологической характеристики субстанций, так и для их лекарственных форм. После завершения этапа экспертизы продукта качество всех последующих серий будет оцениваться только на основании этих спецификаций.

Улучшение качества и повышение уровня стандартизации лекарственных средств (ЛС) связаны с разработкой системного подхода к выбору метода для соответствующего фармакопейного испытания, сравнением исходного и альтернативного метода и унификации методик. Это служит основой для формирования специального раздела фармакопейного анализа – валидации аналитических методик, применяемых при стандартизации ЛС.

#### 4.1. Определение аналитической валидации

В процессе контроля качества лекарств осуществляется проведение тех или иных анализов, при выполнении которых применяются аналитические методики. Аналитическая методика описывает способ выполнения анализа. Она должна подробно описывать все необходимые этапы. Описание может включать подготовку образцов, реактивов, использование прибора, построение калибровочных кривых и многое другое.

Одним из аспектов формирования гармонизированных требований к качеству ЛС является внедрение валидированных методик.

Ведущие зарубежные фармакопеи (Европейская и США) включают общую статью «Валидация», позволяющую подтвердить обоснованность выбора того или иного метода при оценке качества фармацевтической продукции. Также при разработке конкретных методик анализа ЛС необходима уверенность в том, что выбранные аналитические условия обеспечивают воспроизводимые и надежные результаты, адекватные поставленной цели.

Что же такое валидация? **Валидация** – это подтверждение обоснованности выбора метода для определения показателей и норм качества фармацевтической продукции по каждому разделу НД. Валидация фармакопейных методов проводится на этапе подготовки НД на новые ЛС или при последующем их пересмотре.

Валидация является документированной процедурой, дающей высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет последовательно приво-



дить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости.

В соответствии с международными требованиями по валидации аналитических методов любая разрабатываемая или модифицируемая аналитическая методика должна оцениваться с точки зрения обоснованности и объективности ее использования.

#### **4.2. Цель валидации**

Основная цель аналитической валидации – гарантировать, что выбранная аналитическая методика будет давать воспроизводимые и достоверные результаты, соответствующие поставленной цели. Необходимо надлежащим образом определить как условия применения методики, так и цель, для которой она предназначена. Указанные принципы применимы ко всем методикам, которые используются фирмами-производителями ЛС.

При разработке любой методики, включаемой в ФСП или в другой используемый на предприятии документ, содержащий методы контроля, необходимо:

1. Обосновать выбор предлагаемой методики анализа в сравнении с другими возможными подходами. Т. е. необходимо привести научное обоснование ее применения или, если методика применяется взамен существующей, привести сравнительные данные.

2. Детально описать методику, чтобы должным образом обученный персонал мог ее надежно воспроизвести. Например, должны быть подробно или в виде ссылок описаны используемые реактивы и стандартные образцы, приведены полные формулы для вычисления результатов, определены все обозначения.

3. Привести данные валидации. Каждая аналитическая характеристика, которая применима к данной методике, должна быть обсуждена и подкреплена экспериментальными данными. Если результаты получены с использованием установленных фармакопейных методов, необходимость представления данных валидации может быть значительно меньшей,

однако необходимо подтвердить, что фармакопейная методика подходит для анализа конкретной лекарственной формы.

Параметры аналитического метода, устанавливаемые при его валидации, рассчитываются в соответствии с принятыми в настоящее время правилами статистической обработки в аналитической химии.

Следует отметить, что сама по себе валидация аналитических методик не приводит к повышению качества ЛС, но ее применение необходимо для получения фармацевтической продукции высокого качества. Результаты валидации могут либо повышать степень гарантии качества, либо указывать на необходимость совершенствования условий производства, так как валидация аналитических методик проводится с целью гарантирования, что выбранная методика будет давать воспроизводимые и достоверные результаты, соответствующие поставленной цели.

Каждое предприятие-производитель само определяет, какая работа по валидации аналитических методик необходима для доказательства, что в его конкретном случае все критические условия (параметры), используемые при контроле ЛС, находятся под контролем.

Валидации подвергаются аналитические методы, применяемые для:

1. Идентификации лекарственного вещества.
2. Установления пределов содержания примесей родственных соединений, тяжелых металлов, остаточных органических растворителей.
3. Количественного определения лекарственного вещества, лекарственного вещества (веществ) в составе лекарственных форм, индивидуальных примесей и суммы примесных продуктов, консервантов.

Валидация АМ предполагает ее оценку по следующим параметрам, рекомендованным Международной конференцией по гармонизации (ICH):

- ◆ избирательность или специфичность;
- ◆ предел обнаружения;
- ◆ надежность;

- ◆ линейность результатов;
- ◆ аналитическая область методики;
- ◆ правильность;
- ◆ точность;
- ◆ сходимость;
- ◆ воспроизводимость;
- ◆ предел количественного определения.

### **4.3. Характеристика аналитических методик**

**Избирательность или специфичность** АМ определяется ее способностью достоверно определять лекарственное вещество в присутствии примесных и вспомогательных веществ (в частности, вспомогательных веществ лекарственных форм). Она оценивается при валидации АМ, применяемых для идентификации лекарственных веществ, определения примесей, установления количественного содержания вещества в образце и лекарственной форме.

Избирательность методик, применяемых для каждого из этих испытаний, достигается использованием СО и может быть дополнительно подтверждена методом добавок соответствующих количеств лекарственного вещества и (или) примесей, вспомогательных веществ. В тех случаях, когда примесные соединения не идентифицированы, специфичность предлагаемой методики должна быть обоснована результатами определений другим, независимым валидным методом.

Избирательность (или ее отсутствие) может быть выражена как отклонение результатов, полученных при применении методики для определения анализируемого вещества в присутствии ожидаемого количества других компонентов, по сравнению с результатами, полученными для этого же анализируемого вещества без добавления других веществ. Когда другие компоненты известны и доступны, избирательность может быть определена путем сравнения результатов испытания определяемого вещества в образце с добавлением и без добавления потенциально мешающих веществ.

**Чувствительность (sensitivity)** – это способность методики испытания регистрировать небольшие изменения концентрации. Выражается в виде наклона калибровочной кривой.

**Предел обнаружения (limit of detection)** – это наименьшее содержание, при котором анализируемое вещество может быть обнаружено (но не обязательно определено количественно), используя данную методику при требуемых экспериментальных условиях. Такой предел обычно выражается в значениях концентрации анализируемого вещества (например, в процентах, долях на миллион – ppm или мкг/л) в образце и используется главным образом для испытания на чистоту.

Для неинструментальных методов предел обнаружения устанавливается визуально. При использовании инструментальных методов, имеющих фоновый сигнал, устанавливается минимальная концентрация, при которой анализируемое вещество может быть достоверно обнаружено. В таких случаях соотношение аналитического сигнала анализируемой пробы и фона составляет 2:1 или 3:1. Для инструментальных методов предел обнаружения может быть установлен расчетным путем с использованием величины стандартного отклонения и угла наклона калибровочной кривой.

**Надежность (robustness или ruggedness)** – это способность методики давать результаты анализа с приемлемой правильностью и точностью при изменении условий. Она является мерой степени влияния изменений условий работы или окружающей среды (которые совместимы со спецификациями, описывающими методику) на получаемые результаты анализа отдельных, предположительно идентичных образцов из одной и той же однородной серии материала.

**Линейность и аналитическая область методики (диапазон) (linearity и range).** Линейность АМ – это ее способность давать результаты, которые прямо пропорциональны концентрации анализируемого вещества в образцах. Диапазон методики выражается как высшая и низшая концентрации, в пределах которых показано, что анализируемое вещество определяется с приемлемой точностью, правильностью и линейностью. Эти характеристики определяются посредством

применения данной методики для выполнения анализа серии образцов, имеющих концентрации анализируемого вещества, перекрывающие требуемый диапазон. В тех случаях, когда соотношение между результатом и концентрацией нелинейно, стандартизация может быть обеспечена с помощью калибровочной кривой.

АМ должна быть охарактеризована следующими параметрами для подтверждения линейности: коэффициент регрессии, угол наклона линии регрессии и остаточная сумма площадей.

Аналитическая область обычно выражается в тех же единицах, что и результаты испытаний, полученных с помощью данной методики – в процентах, миллионных долях (*ppm*). Она составляет:

- ◆ для количественного содержания анализируемого вещества в образце или лекарственной форме 80–120 % от определяемой величины;
- ◆ для показателя «однородность дозирования по содержанию» 70–130 % от определяемой величины;
- ◆ для показателя «растворение»  $\pm 20$  % от предела, регламентированного НД;
- ◆ для содержания примесных продуктов 50–120 % от регламентированных норм.

Для фармакологически активных или токсичных примесей предел количественной оценки должен быть соразмерен уровню, на котором примесь должна контролироваться. Если установление количественного содержания и контроль примесей выполняются одновременно, и при этом используется 100 % СО, линейность должна охватывать область «от установленного уровня до 120 % уровня ее содержания», регламентированного НД.

**Правильность (accuracy) (точность)** АМ – это близость получаемых с использованием данной методики результатов к истинному значению. При количественном определении лекарственного вещества этот параметр может быть установлен путем применения АМ к анализируемому объекту с использованием СО или путем сравнения результатов, полу-

ченных предлагаемой аналитической методикой, с результатами, которые получены другой независимой методикой, правильность которой известна.

В случае количественного определения вещества в лекарственной форме правильность аналитической методики устанавливается по результатам ее применения к анализу модельной смеси, включающей все компоненты лекарственной формы. Так, при валидации методики количественного определения бензонала (Арзамасцев А.П. и др., 2001) данная характеристика определялась на модельных смесях, приготовленных с количественной точностью из всех компонентов лекарственной формы. Содержание бензонала оценивалось двумя методами: с использованием разработанной УФ-спектрофотометрической методики и ранее валидированной методики количественного определения бензонала в таблетках, основанной на объемном алкалометрическом методе.

Правильность методики количественного определения идентифицированных примесных соединений устанавливается по результатам анализа методом добавок. При отсутствии образцов примесных соединений или в тех случаях, когда структура их не установлена, правильность предлагаемой методики их определения должна быть подтверждена результатами анализа другой аналитической методик с охарактеризованной правильностью.

Правильность должна быть оценена на основе не менее 9 определений, как минимум, на 3 уровнях концентраций в пределах аналитической области (например, 3 повторности определения для 3 аналитических концентраций).

**Точность (precision) методики** – это степень согласованности между отдельными результатами испытаний. Она измеряется отклонением отдельных результатов от среднего значения и обычно выражается как стандартное отклонение  $\sigma$  или как коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение) при условии использования полной методики для повторного анализа отдельных образцов, отобранных из одной и той же однородной серии материала.

**Сходимость (repeatability)** или внутрилабораторная вариация – это точность методики при ее выполнении одним и

тем же аналитиком при одних и тех же условиях (использование одинакового оборудования, реактивов). Сходимость методики оценивается проведением полных отдельных определений на отдельных идентичных образцах, отобранных из одной и той же однородной серии материала, и таким образом обеспечивает измерение точности методики в нормальных рабочих условиях.

**Воспроизводимость (reproducibility)** – это точность методики, когда она проводится в различных условиях – разных лабораториях, разными средствами, разными операторами (аналитиками), в разное время – на одной и той же однородной серии материала. Воспроизводимость аналитического метода характеризует степень совпадения результатов индивидуальных испытаний при многократности его использования. Она выражается величиной стандартного отклонения, коэффициентом вариации и доверительным интервалом и устанавливается при количественном определении не менее 9 аликвот образца, позволяющим статистически рассчитать эти параметры. Для определения данной характеристики рассчитывают величину стандартного отклонения  $S$ , дисперсию  $S^2$ , определяют границы доверительных интервалов. Сравнение значений вычисленных критериев Фишера  $F_{\text{выч.}}$  с табличными данными  $F(P, f_1, f_2)$ , найденными при  $P=99\%$ , дает возможность установить более высокую воспроизводимость одной из сравниваемых методик.

Воспроизводимость определяется в процессе разработки методики и характеризует надежность анализа в выбранных параметрах метода. Если измерения подвержены вариациям в условиях анализа, в методику должно быть включено соответствующее примечание.

Проверяется воспроизводимость на трех уровнях:

- ◆ повторяемость – при одном определении должна соблюдаться кучность результатов;
- ◆ промежуточная воспроизводимость – внутри одной лаборатории должна соблюдаться высокая совпадаемость результатов;

◆ межлабораторная воспроизводимость – показывает степень воспроизводимости результатов испытаний, выполненных в разных лабораториях на соответствующем оборудовании, в разное время, разными специалистами.

Воспроизводимость хроматографических методик должна гарантироваться параметрами пригодности системы.

**Предел количественного определения (limit of quantitation)** – это минимальное содержание анализируемого вещества в образце, которое может быть количественно определено с приемлемой точностью и воспроизводимостью. Предел количественного определения выражается как концентрация аналитического вещества в образце в процентах, *ppm*. Он измеряется путем анализа образцов, содержащих уменьшающиеся количества анализируемого вещества, и определением наименьшего уровня содержания, при котором может быть достигнута приемлемая степень правильности и точности.

Установление предела количественного определения может проявиться визуально как в случае инструментальных, так и неинструментальных методов, а так же расчетным путем на основании величины стандартного отклонения и угла наклона калибровочного графика.

**Пригодность системы** – это интегральная часть многих АМ, которая показывает надежность анализа в заданных условиях его проведения. Параметры пригодности системы обеспечивают соблюдение валидности метода в случаях, когда в процессе анализа возможны некоторые внутрилабораторные изменения условий анализа. Например, для метода ВЭЖХ в наибольшей степени подвержены изменениям стабильность аналитических растворов, рН подвижной фазы, ее состав, различные серии колонок, температура, скорость потока.

#### **4.4. Классификация методов, используемых для фармацевтической продукции**

Не все указанные аналитические характеристики необходимо применять во всех случаях, в каждом конкретном случае подбирают подходящие характеристики. Аналитические



методы, используемые для контроля качества лекарственных средств, в общем делят на 4 класса:

- ◆ класс А – испытания, предназначенные для установления подлинности как лекарственной субстанции, так и отдельных ингредиентов в готовом лекарственном средстве;
- ◆ класс В – методы, предназначенные для обнаружения и количественного определения примесей как в лекарственной субстанции, так и в готовой лекарственной форме;
- ◆ класс С – методы, используемые для количественного определения лекарственной субстанции или основного ингредиента в готовом лекарственном средстве;
- ◆ класс D – методы, используемые для оценки характеристик готовых лекарственных средств, таких как «показатели растворимости» и «однородность дозирования» (табл. 3).

В таблице приведены характеристики, которые учитывают для различных классов методик, т. е. степень значимости параметров валидации. Так, например, при определении подлинности важны способность методики определять минимальное количество вещества и не реагировать на изменение условий и на присутствие других компонентов в препарате, т. е. особое значение имеют предел обнаружения, надежность и избирательность. При количественном определении лекарственного вещества важна близость результатов к истинному значению, степень разброса результатов, способность не реагировать на изменение условий, давать результаты, прямо пропорциональные количеству вещества в образце, способность определять минимальные количества вещества, т. е. важны правильность, точность, надежность, линейность и предел обнаружения.

Указанные общие правила могут иметь исключения, когда характеристики, отмеченные в таблице как не требуемые, могут быть необходимы, и наоборот. Кроме того, на выбор характеристики и глубину их изучения оказывает влияние цель, для которой заявляется методика. Например, хотя классы В, С и D, согласно данным таблицы, относятся к требующим определения точности, строгость соблюдения этого требования может быть разной. Для количественного определения

примесей бывает не нужна такая точность, как для количественного определения нерасфасованной лекарственной субстанции. Другими словами, степень отклонения может быть приемлемой при определении правильности для методики однородности дозирования (класс D), но быть при этом неприемлемой для количественной оценки концентрации ингредиента в готовом лекарственном средстве (класс C). Аналогично обстоит дело при испытании на подлинность нового лекарственного средства, для которого не имеется предшествующих данных. При этом может оказаться необходимым представлять более широкие данные по сравнению с испытаниями, предназначенными подтверждать подлинность для известных и давно созданных лекарственных веществ, описанных в ГФ.

Таблица 3

**Характеристики, используемые при определении различных показателей качества лекарственных средств**

Наименование характеристик	Показатели качества				
	Подлинность	Определение примесей	Количественное определение	Характеристика ГЛС (растворения, однородность, дозировка)	Испытание на пределы
Правильность			+		+
Точность			+		+
Надежность	+	+	+	+	+
Линейность и диапазон			+		+
Избирательность	+	+	+	+	
Предел обнаружения	+	+		+	+
Предел количественного определения	–		+		–

## 5.5. Виды валидации и валидированная оценка методик и их характеристика

Валидация делится на следующие виды:

- ◆ перспективная;
- ◆ сопутствующая;
- ◆ ретроспективная;
- ◆ ревалидация.

**Перспективная валидация** проводится ЦЗЛ и ОКК на этапе подготовки проекта ФСП на новые ЛС или при пересмотре ФСП, если вводятся новые аналитические методики. АМ, разработанные ЦЗЛ для проектов ФСП на ЛС, первоначально валидируются в ЦЗЛ. Затем они подвергаются валидационным исследованиям в ОКК для подтверждения и сравнения результатов валидации.

При валидации каждой АМ в ОКК необходимо повторить основную часть валидационных исследований, используя эксперименты на точность и правильность.

**Сопутствующая валидация** проводится в ЦЗЛ и ОКК на этапе подготовки проекта ФСП взамен существующей ФС (ВФС), если ранее валидационные исследования для АМ, включенных в ФС (ВФС), не проводились.

Все методы при проведении валидационных исследований должны демонстрировать отсутствие влияния других компонентов исследуемого образца на результаты определения анализируемого вещества.

**Ретроспективная валидация** проводится в ОКК с использованием метода карт контроля качества. Данный тип валидации АМ используется при условии, что состав ЛС, ведение технологического процесса и методики контроля качества останутся неизменными.

**Ревалидация АМ** (повторная валидация) осуществляется в ряде случаев, когда происходят изменения в синтезе лекарственного вещества, в составе готового ЛС и изменения в самой методике. Ревалидация подразделяется на две категории:

- ◆ ревалидация после известного изменения, которое может повлиять на качество продукции (включая перенос процесса

с одного предприятия на другое или с одного участка на другой);

◆ периодическая ревалидация, проводимая по графику через определенные промежутки времени.

Ревалидация проводится в случае следующих изменений:

а) поставщиков исходного сырья (изменение физических свойств исходного сырья, таких как плотность, вязкость, размер частиц и др., может влиять на механические свойства сырья и, как следствие, неблагоприятно повлиять на процесс или целевой продукт);

б) материалов первичной упаковки (например, использование полимерных материалов вместо стекла может потребовать внесения изменений в процесс упаковки, использования другого оборудования, проведения изучения стабильности и т. д.);

в) регламентирующих требований к качеству готового продукта;

г) объема серии;

д) состава готового продукта;

е) критериев оценки процесса;

ж) в ходе технологического процесса;

з) оборудования (замена оборудования и его ремонт; перепланировка и/или ремонт производственных помещений и инженерных систем).

Ревалидация должна производиться также:

◆ при появлении отклонений, выявленных при серийном выпуске продукции;

◆ при переносе процесса на другое производство или на другой участок;

◆ в случае неожиданных изменений, которые могут быть выявлены при проведении самоинспекции.

Результаты валидации оформляются протоколом о проведении валидации. Протокол валидации оформляется отдельно для каждого вида аналитической методики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П., Лутцева Т.Ю., Герникова Е.П. Оценка качества таблетированных лекарственных форм бензонала по показателю «Растворение» // Человек и лекарство: Материалы 5-го Рос. науч. конгр. – М., 1998. – С. 658.
2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Лутцева Т.Ю. Валидация методики количественного определения бензонала в таблетированных лекарственных формах // Вопр. биол. медиц. и фармац. химии.– 2001. – № 4. – С. 29–31.
3. Багирова В.Л., Взорова Л.Н., Граковская Л.К. и др. Об общей фармакопейной статье «Растворение» // Химико.-фарм. журн . – 2001. – Т. 35, № 4. – С. 39–41.
4. Береговых В.В., Мешковский А.П. Нормирование фармацевтического производства. – М., 2001.
5. Государственная фармакопея СССР. – XI изд., вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
6. Данцер К., Тан Э., Мольк Д. Аналитика. – М.: Химия, 1981. – 287 с.
7. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994.–287 с.
8. Материалы международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для человека (ICH ). – 2000.
9. Основы аналитической химии. В двух книгах / под ред. акад. Ю.А. Золотова. Изд. 2-е. – М.: Высшая школа, 1999. Кн. 1. – 352 с. Общие вопросы. Методы разделения.
10. ОСТ 42-510-98. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).
11. Проект общей фармакопейной статьи «Валидация фармакопейных методов»
12. Савватеев А.М., Белобородов В.Л., Тюкавкина Н.А., Тихонов В.П. Валидация методики анализа препарата «Асковертин» // Фармация. – 2004. – № 3. – С. 11–14.

13. Симонова Т.Г. Организация деятельности ОКК фармацевтического производства // Медицинский бизнес. – 2001. – № 6–7. – С. 25–32.
14. British Pharmacopoeia. 2001.
15. European Pharmacopoeia. 4th ed. – 2002.
16. The United States Pharmacopoeia / The National Formular. USP XXVI. – 2003.

## **Глава 5. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В БИОФАРМАЦИИ И ФАРМАКОКИНЕТИКЕ**

### Программные вопросы

1. Биологическая доступность лекарств. Метаболизм лекарственных веществ.
2. Выделение лекарств и их метаболитов из биологических жидкостей.
3. Основные задачи и особенности биофармацевтического анализа.
4. Методы, используемые в биофармацевтическом анализе.
5. Применение хроматографии для разделения лекарственных веществ и их метаболитов.
6. Современная масс-спектрометрия в решении задач метаболизма.
7. Комбинация хроматографии и масс-спектрометрии в изучении метаболизма лекарственных средств.
  - 7.1. Комбинация газовой хроматографии и масс-спектрометрии.
  - 7.2. Комбинация ВЭЖХ с масс-спектрометрией.
  - 7.3. Тандемная масс-спектрометрия как альтернатива хромато-масс-спектрометрии.

#### 7.4. Комбинация тонкослойной хроматографии и масс-спектрометрии.

Последние три десятилетия связаны с возникновением и бурным развитием **биофармации** – науки, изучающей действие лекарств в организме в зависимости от физических, химических, биологических и других свойств ингредиентов, а также лекарственной формы, в виде которой вводится вещество.

Выделение биофармации в самостоятельную отрасль науки следует отнести к концу 50-х – началу 60-х годов XX века, когда было обращено внимание на зависимость фармакологической активности от таких факторов, как степень измельчения и явление полиморфизма, а также от технологических процессов получения лекарств. Возникло своеобразное противоречие между существовавшими нормами оценки качества и фактическим действием лекарств. Последние по результатам аналитического контроля соответствовали в одинаковой степени требованиям фармакопеи, но различались по фармакологическому эффекту. Так возникло понятие о **терапевтической неэквивалентности лекарств**. Оно означает, что одни и те же лекарственные формы, содержащие одинаковые количества лекарственного вещества, но изготовленные разными способами, производят неодинаковый терапевтический эффект. Установить причину такого явления можно только проведением биофармацевтических и фармакокинетических исследований. Они включают выяснение влияния различных биофармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарств; изучение биологической доступности лекарств и разработку методов ее определения; создание способов определения лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях.

Изучение механизма качественных и количественных изменений лекарственных веществ в органах и биологических жидкостях организма входит в задачу **фармакокинетики**.

Основным фармакокинетическим параметром является продолжительность достижения и сохранение максимального уровня концентрации лекарственного вещества в крови, а также скорость и характер ее снижения. Это обусловлено наличием корреляции между терапевтическим эффектом и длительностью циркуляции лекарственного вещества в плазме крови. Проведение фармакокинетических исследований возможно только на основе применения современных методов, позволяющих проследить процесс всасывания и распределения лекарственного вещества в органах и тканях.

### **5.1. Биологическая доступность лекарств**

Важное направление биофармацевтических исследований – установление **биологической доступности лекарств**. Под **биологической доступностью** понимают влияние различных биофармацевтических факторов на фармакологическую активность лекарственного средства. Оказалось, что в большинстве случаев терапевтическая неэквивалентность препаратов, содержащих одни и те же лекарственные вещества, зависит от различий в их биодоступности. Лекарственные препараты называют **биоэквивалентными** в тех случаях, когда они обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма. При изучении биоэквивалентных лекарственных препаратов наиболее важными являются следующие параметры: 1) максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови; 2) время достижения максимальной концентрации; 3) площадь под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени (рис.1).



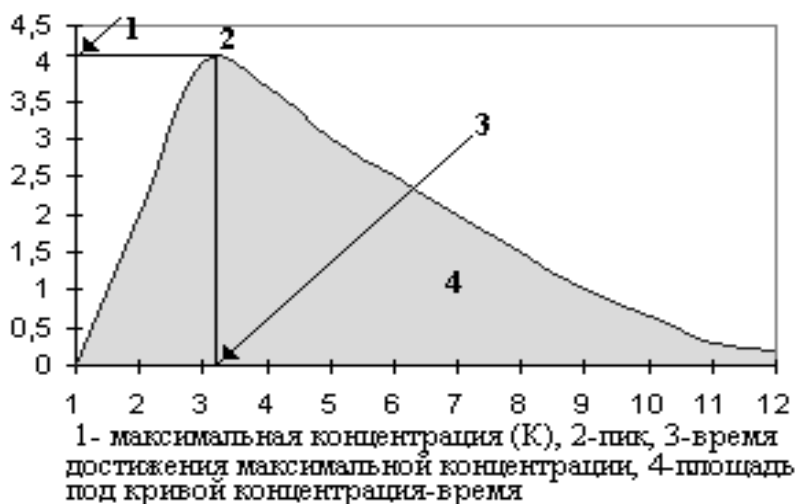


Рис. 1. Кривая зависимости концентрации препарата в крови и тканях организма от времени.

При внутрисосудистом введении лекарственное вещество полностью попадает в кровеносное русло. При пероральном, внутримышечном, подкожном введении оно должно пройти через ряд биологических мембран клеток (слизистой оболочки желудка, печени, мышц и т. д.), и только часть его попадает в системный кровоток. Действие препарата во многом зависит от того, насколько велика эта часть. Этот показатель характеризует биодоступность лекарственного средства.

При внутривенном введении биодоступность равна 100 %. При других путях введения (даже при внутримышечном и подкожном) биодоступность почти никогда не достигает 100 %.

На биодоступность лекарственного вещества влияют путь введения препарата, индивидуальные особенности организма больного, состояние желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, а также биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства препарата).

Для изучения биодоступности лекарственных средств используют различные методы. Чаще всего проводят сравнительное изучение изменений концентраций лекарственного вещества в исследуемой и стандартной лекарственных формах в плазме крови и/или в моче. Если в качестве стандарт-

ной лекарственной формы взять раствор для внутривенного введения (который обеспечивает 100 % биодоступность), то можно определить **абсолютную биодоступность**.

**Относительную биодоступность** определяют для различных серий препаратов, для лекарственных средств при изменении технологии производства, для препаратов, выпущенных различными производителями, для разных лекарственных форм. Обычно относительную биодоступность измеряют при одном и том же пути введения лекарственных средств. Однако этот показатель можно определять и при различных путях введения препаратов.

Для определения относительной биодоступности могут использоваться данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или же его экскреции с мочой после однократного или многократного введения. Достоверность полученных результатов значительно увеличивается при использовании перекрестного метода исследования, так как при этом устраняются различия, связанные с влиянием физиологического и патологического состояния организма на биодоступность лекарственного вещества.

**Мера относительной биологической доступности определяется отношением количества лекарственного вещества, всосавшегося из исследуемой лекарственной формы, к количеству поступившего в организм из аналогичной стандартной лекарственной формы.** В качестве последней при определении относительной биологической доступности используют лекарственную форму, биологическая доступность которой ранее уже установлена.

Показатель относительной биодоступности имеет большое практическое значение. В клинической практике уже давно отмечено, что препараты, содержащие одни и те же лекарственные вещества, но выпускаемые различными фармацевтическими фирмами, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте возникновения и выраженности побочных эффектов.

Биологическую доступность лекарств можно установить тремя различными путями:

- 1) методами *in vitro* с помощью приборов;

- 2) методами *in vivo* на животных;
- 3) на здоровых людях-добровольцах.

Установление биологической доступности методами **in vitro** основано на корреляционной зависимости между скоростью всасывания и скоростью растворения лекарственных веществ. Поэтому для растворимых веществ метод определения скорости растворения служит основным методом определения эффективности высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм.

Принцип действия созданных для этого многочисленных приборов заключается в механическом разрушении лекарственной формы и диффузии лекарственного вещества в воду или другую растворяющую среду, имитирующую биологическую жидкость. По мере высвобождения или после полного высвобождения лекарственного вещества растворяющую жидкость удаляют из прибора. Полученные пробы подвергают анализу, используя химические или физико-химические методы. Аналитический контроль – важнейший этап испытаний. Лекарственная форма признается соответствующей требованиям скорости высвобождения, если в течение установленного интервала времени из нее переходит в растворяющую жидкость оптимальное количество лекарственного вещества.

Биологическая доступность методами **in vivo** устанавливается на лабораторных животных (кроликах, собаках и др.). При этом либо определяют содержание лекарственных веществ (метаболитов) в крови, либо устанавливают скорость их выведения с мочой через определенные промежутки времени.

Важнейший этап этих испытаний – количественный анализ. Он усложняется по сравнению с методами *in vitro*, поскольку приходится анализировать сложную смесь, включающую не только лекарственные вещества или их метаболиты, но и различные природные соединения, входящие в состав биологических жидкостей.

Для определения биологической доступности у **здоровых людей** подбирают группы добровольцев определенного возраста и соответствующим образом их готовят: стандарти-

зируются диета, количество выпитой воды, физическая активность, исключается прием других лекарств, возможность стрессовых состояний и т. д. Сущность испытаний заключается в установлении скорости выведения лекарственного вещества с мочой через определенные промежутки времени после введения лекарства. Определяют также концентрацию препарата в крови после однократного или многократного его приема. Отбор биологических жидкостей, необходимых для проведения аналитических испытаний, осуществляется по заранее намеченной схеме. Концентрацию лекарственных веществ или их метаболитов устанавливают с помощью методик биофармацевтического анализа.

Таким образом, одним из основных этапов любого исследования биологической доступности лекарств является использование биофармацевтического анализа для определения концентрации лекарственного вещества (метаболита) в биологических жидкостях.

Метаболизму подвергаются все вещества, в том числе и лекарственные, независимо от путей введения их в организм.

**Метаболиты лекарственных веществ могут быть токсичными, фармакологически активными, а также совершенно неактивными в фармакологическом отношении.**

Изучение метаболизма позволяет установить механизм действия лекарственного вещества, фармакологическую активность или токсичность метаболитов, скорость их накопления или выведения из организма и другие явления биотрансформации. В процессе создания новых лекарственных веществ большое значение имеет изучение их биотрансформации в живом организме. Полученные данные позволяют проследить где, когда и во что превращается лекарственный препарат, какие пути метаболизма являются преобладающими. В отдельных случаях удается установить действующее начало. Изучение активности продуктов метаболизма дает информацию об их фармакологических свойствах и, таким образом, способствует поиску новых лекарственных средств.

Метаболиты традиционно делятся на два больших класса: **метаболиты первой фазы**, которые образуются в резуль-

тате метаболического окисления, восстановления или гидролитических реакций исходной структуры; и **метаболиты второй фазы**, которые появляются за счет реакций конъюгации самого препарата или его метаболитов первой фазы с различными полярными эндогенными составляющими. К метаболитам второй фазы относят глюкурониды, сульфаты, продукты метилирования, ацетилирования, взаимодействия с аминокислотами, глутатионом и т. д. Они представляют собой полярные гидрофильные вещества, обычно легко выводимые из организма. Как правило, биотрансформация идет по пути дезактивации лекарственных препаратов и направлена на образование полярных структур, легко растворимых в воде, но бывают случаи, когда метаболиты проявляют токсическое действие или, напротив, оказываются более активными, чем неизмененный препарат. В связи с этим данные о метаболизме лекарственных средств представляют интерес в первую очередь для фармакологов и биохимиков. Однако исследование метаболизма является предметом органической и аналитической химии, так как связано с установлением структуры органических соединений, выделением их в малых количествах из сложных биологических смесей и анализом с применением различных физико-химических методов исследования.

## **5.2. Выделение лекарств и их метаболитов из биологических жидкостей**

Биологические жидкости представляют собой чрезвычайно сложные смеси, содержащие большое число органических и неорганических соединений. Поэтому одной из наиболее трудных задач в изучении метаболизма является поиск продуктов биотрансформации среди других веществ, разделение сложной смеси на индивидуальные компоненты.

В качестве первого этапа эта цель может достигаться как путем применения экстракции различными растворителями, так и твердофазной экстракцией, к которой относится колонная хроматография. В случае таких биологических жидкостей, как моча, основная роль отводится экстракции растворителями. Она основана на различной растворимости в

воде и в несмешивающихся с водой органических растворителях компонентов мочи, лекарственного препарата и его метаболитов. Свойства самого препарата, как правило, бывают известны заранее, поэтому обнаружить и выделить его из биологических жидкостей сравнительно нетрудно. Однако для того, чтобы избежать потерь метаболитов, строение которых неизвестно и его еще предстоит определить, производят вытяжки разными по полярности органическими растворителями трех фракций мочи: кислой, нейтральной и щелочной. Иногда параллельно проводят контрольные опыты с меченым препаратом, что позволяет проследить за полнотой извлечения метаболитов из биологических жидкостей. При проведении подобной экстракции сохраняется опасность деструкции препарата и его метаболитов. Несколько лучшие результаты по экстракции метаболитов дает предварительная лиофилизация мочи с последующей экстракцией полученного сухого остатка набором различных по полярности органических растворителей. В результате первичной экстракции из водного слоя в органический переходят метаболиты первой фазы. Для выделения полярных гидрофильных метаболитов второй фазы – конъюгатов водный слой после экстракции подвергают кислотному или щелочному гидролизу. Образующиеся продукты гидролиза экстрагируют и анализируют. Недостатком подобного метода является потеря информации о том, с каким эндогенным субстратом был образован конъюгат. Более того, при таком способе разрушения конъюгатов также имеется опасность разрушения самого препарата или его метаболитов под действием кислот и щелочей. Во избежание подобных последствий проводят энзиматический гидролиз с помощью глюкуронидазы или сульфатазы, позволяющий определить конъюгаты глюкуроновой кислоты и сульфаты. Нередко поиск продуктов биотрансформации приходится осуществлять в таких сложных биологических объектах, как кровь, или в гомогенатах органов и тканей. В таких случаях процедуре экстракции растворителями предшествует важный момент осаждения белков, который достигается либо применением специальных осадителей (часто органические растворители, которые подбираются для каждого отдельного случая), либо

путем высокоскоростного центрифугирования. Главной опасностью при осаждении белков является возможность соосаждения препарата или его метаболитов вследствие сохранения химической связи с белком или при механическом увлечении их в осадок. Избежать подобных потерь можно при осуществлении контроля стадий осаждения с помощью меченых соединений.

Удаление белков может быть достигнуто и методом твердофазной экстракции с применением колоночной хроматографии, которая широко используется для предварительной очистки биологических жидкостей от неорганических солей, мочевины, аминокислот и т. д. В качестве сорбента большой популярностью пользуется Амберлит ХАД-2. Фирма Мерк для этих же целей выпускает специальные микроколонок, заполненные сорбентом «Экстралют-1». В настоящее время разрабатывается аналогичная отечественная техника твердофазной экстракции образцов крови и мочи.

Процедура выделения лекарственных препаратов и их метаболитов из биологических жидкостей часто контролируется с помощью меченых соединений. В основном этот метод широко применяется при изучении фармакокинетики лекарственных средств. Благодаря этому методу удается установить, как распределяются и выводятся из организма препарат и его метаболиты, и оценить полный баланс препарата в организме на основе введенной радиометки. Существенным ограничением метода является то, что как таковое измерение радиоактивности не дает непосредственно сведений о структуре обнаруженных метаболитов, и для решения этой задачи требуются дополнительные исследования. В частности, с помощью радиоактивных изотопов проводилось изучение метаболизма противоопухолевых препаратов дипина, фосфемида, фотрина. Методом тонкослойной автордиографии удалось определить скорость выведения и уровень концентрации препарата и его метаболитов в моче животных, а также их общее число. Строение метаболитов было установлено позже методом масс-спектрометрии с применением различных хроматографических методов для разделения и препаративного выделения метаболитов. Таким образом, применение радиоизо-

топного метода лишь косвенно служит целям изучения метаболизма и не может заменить структурно-аналитических исследований, основной задачей которых является установление строения метаболитов первой и второй фазы биотрансформации лекарственных веществ.

### **5.3. Основные задачи и особенности биофармацевтического анализа**

**Биофармацевтический анализ** – новое перспективное направление фармацевтической химии.

**Задачей биофармацевтического анализа** является разработка способов выделения, очистки, идентификации и количественного определения лекарственных веществ и их метаболитов в таких биологических жидкостях, как моча, слюна, кровь, плазма или сыворотка крови и др.

Особенно важно определять в биологических жидкостях концентрацию лекарственных веществ, когда они наряду с терапевтическим эффектом проявляют токсичность или недостаточно четко выраженное терапевтическое действие. Необходимо также контролировать содержание лекарственных веществ в биологических жидкостях больных, страдающих желудочно-кишечными заболеваниями и заболеваниями печени и почек. Это вызвано тем, что при таких заболеваниях изменяются процессы всасывания, нарушаются метаболические процессы, замедляется выведение лекарственного вещества из организма.

Биофармацевтические исследования важны не только для более эффективного использования существующих лекарственных средств, но и для направленного поиска новых лекарственных веществ.

Биологические жидкости — очень сложные объекты для выполнения анализа. Они представляют собой многокомпонентные смеси, включающие очень большое число неорганических и органических соединений различной химической структуры: микроэлементы, аминокислоты, полипептиды, белки, ферменты и др. Их концентрация колеблется от **10 мг/мл** до нескольких **нанogramм**.

Даже в такой относительно простой физиологической жидкости, как моча, идентифицировано несколько сотен ор-



ганических соединений. Всякий биологический объект очень динамичная система. Ее состояние и химический состав зависят от индивидуальных особенностей организма, воздействия факторов внешней среды (состав пищи, физическая и психическая нагрузка и т. д.). Все это еще в большей степени усложняет выполнение биофармацевтического анализа, так как на фоне столь большого количества сложных по химическому строению органических веществ нужно определять нередко очень малые концентрации лекарственных препаратов. Вводимые в биологические жидкости лекарственные вещества в процессе биологической трансформации образуют метаболиты, количество которых нередко исчисляется несколькими десятками. Выделение этих веществ из сложных смесей, разделение на индивидуальные компоненты и установление химического состава – задача необычайно трудная.

**Методы биофармацевтического анализа должны отличаться**

- высокой чувствительностью;
- специфичностью;
- точностью;
- воспроизводимостью.

Большое значение имеет расход анализируемого материала, учитывая, например, что количество крови, взятой для анализа, ограничивается определенными пределами.

Таким образом, можно выделить следующие **особенности биофармацевтического анализа:**

1. Объекты исследования представляют собой многокомпонентные смеси соединений, сходных по своей химической структуре.

2. Количества определяемых веществ, как правило, исчисляются микрограммами и даже нанограммами.

3. Исследуемые лекарственные вещества и их метаболиты находятся в среде, состоящей из большого числа природных соединений (белков, ферментов и др.). Последние могут обратимо или необратимо удерживать исследуемые вещества.

4. Условия выделения, очистки и анализа исследуемых веществ зависят от вида биологической жидкости, подвергаемой исследованию.

Помимо теоретического значения, которое имеют исследования в области биофармацевтического анализа для изучения вновь создаваемых лекарств, несомненна и практическая роль этой отрасли знаний для современных специалистов в области практической фармации.

Расширение арсенала лекарственных средств, увеличение объема информации об их действии потребовали выделения из фармации самостоятельной научной дисциплины – клинической фармации.

Знания в области биофармацевтического анализа необходимы клиническому фармацевту, являющемуся консультантом врача в области рационального применения лекарств, для корректировки терапевтических доз в процессе лечения, изучения всевозможных взаимодействий лекарственного вещества с органами и системами человеческого организма. Они нужны для изучения явления метаболизма, а также для проведения совместно с фармакологом фармакокинетических исследований.

Следовательно, биофармацевтический анализ представляет собой своеобразный инструмент, необходимый для проведения не только биофармацевтических, но и фармакокинетических исследований.

#### **5.4. Методы, используемые в биофармацевтическом анализе**

Современное состояние уровня фармакокинетических исследований во многом основывается на применении самых совершенных методов определения концентраций лекарственных препаратов в биологических объектах. Правильный выбор метода определения концентрации во многом определяет успешное решение всей задачи исследования.

Существует большое число самых разнообразных методов определения концентрации лекарственных веществ в биологических объектах: **микробиологические, спектрофотометрические, поляриметрические, иммунологические (радиоиммунные, иммуноэнзимные и др.), радиоизотоп-**

**ные, хроматографические** и т. п. методы, основанные на различных физико-химических свойствах исследуемых веществ.

Все названные методы достаточно хорошо описаны в мировой литературе и широко применяются при проведении фармакокинетических исследований. Безусловно, каждый метод определения концентрации обладает определенными достоинствами и недостатками.

Требованиям, предъявляемым к биофармацевтическому анализу, отвечают только чувствительные физико-химические методы. Классические химические методы анализа (гравиметрические и титриметрические) из-за низкой чувствительности для этой цели непригодны.

Наиболее ограничено в биофармацевтическом анализе используют **фотоколориметрию**. Этот метод применяют главным образом тогда, когда нужно определить большие концентрации лекарственного вещества или сумму лекарственного вещества и метаболитов, содержащихся в биологической жидкости. Недостаток использования фотоколориметрических методик заключается в сравнительно невысокой их точности.

Весьма перспективен более чувствительный **экстракционно-фотометрический** метод, основанный на экстракции лекарственного вещества из биологической жидкости с последующим взаимодействием с кислотными или основными красителями (бромтимоловым синим, метиловым оранжевым, бром-крезоловым зеленым и др.). Образующиеся окрашенные продукты (ионные ассоциаты) нередко специфичны для лекарственного вещества и количественно экстрагируются органическим растворителем (хлороформом, бензолом, дихлорэтаном).

Наиболее часто в биофармацевтическом анализе используют **спектрофотометрию в УФ- и видимой областях спектра**. Этот метод отличается простотой выполнения и достаточной точностью, не требует большого количества операций при подготовке к анализу испытуемого образца. Сравнительно невысокая чувствительность спектрофотометрических методик (от 1 мкг/мл до 1 мг/мл) ограничивает применение дан-

ного метода для тех групп лекарственных веществ, суточная доза которых составляет около 1 г.

Чувствительность **флуориметрического анализа** по сравнению с УФ-спектрофотометрией выше в 10–100 раз. Поэтому с помощью флуориметрических методик можно подвергать биофармацевтическому анализу лекарственные вещества, суточные дозы которых составляют несколько миллиграммов. Особенно высокой чувствительностью отличаются **спектрофлуориметрические** определения. Недостатком метода является необходимость тщательной очистки испытуемых веществ многократным повторением процессов экстракции или разделения. Это вызвано тем, что в биологических жидкостях организма нередко содержатся вещества, обладающие флуоресценцией. Флуоресцировать могут и метаболиты лекарственного вещества.

Большие возможности в биофармацевтическом анализе открывает применение **радиоактивных изотопов**. В последние годы стали применять стабильные изотопы, абсолютно безвредные для живого организма в количествах, необходимых для эксперимента. Стабильные изотопы можно долго хранить, так как они в отличие от радиоактивных изотопов не распадаются.

Чаще всего применяют наиболее дешевые и доступные изотопы  $^2\text{H}$  и  $^{18}\text{O}$ , которые к тому же легко вводятся в молекулу исследуемого вещества. Введение метки осуществляют химическим или ферментативным синтезом.

Радиохимические методы отличаются высокой чувствительностью и в сочетании с хроматографией позволяют выявить все вещества с радиоактивной меткой. Последнюю вводят в разные функциональные группы исследуемой молекулы, что расширяет информацию о химическом строении метаболита.

Использование меченых молекул позволяет установить распределение введенного лекарственного вещества во всех системах организма с большой специфичностью и чувствительностью. Важное преимущество радиоизотопного метода заключается в том, что при изучении процесса метаболизма на подопытных животных очень легко обнаружить локализа-

цию меченого лекарственного вещества или меченых его метаболитов. Можно также получить четкое представление о процессе транспорта и выведения из организма этих веществ.

Существуют различные **иммунологические методы**, к безусловным достоинствам которых можно отнести еще и относительную простоту проведения непосредственных измерений. Данные методы основаны на взаимодействии специфических белковых антител (антисывороток) с анализируемым веществом, выступающим в роли антигена. Чем больше концентрация вещества-антигена, тем больше образуется комплекса антиген-антитело. Для количественного анализа процесса этого комплексообразования применяют два подхода: с предварительным отделением комплекса (гетерогенные методы) или без его отделения (гомогенные методы).

В том и другом случае необходимо определить, сколько вещества-антигена оказалось связанным с антителом. Для этого используют общий принцип. Пробу биологической жидкости с неизвестной концентрацией анализируемого вещества добавляют к сыворотке, в которой белок-антитело связан в комплекс с тем же веществом (чаще с его модификацией), но так или иначе меченым. Вещество из анализируемой пробы вытесняет из комплекса меченый аналог тем больше, чем выше концентрация вещества в пробе. Определив, сколько меченого аналога оказалось вытеснено, можно рассчитать искомый уровень вещества в пробе. Иммунологические методы различаются по видам метки в меченом аналоге анализируемого вещества: радиоактивная метка, свободно-радикальная метка, флюоресцентная метка, энзимная и т. д. **Явными преимуществами иммунологических методов являются высокая чувствительность определения ( $10^{-11}$  г), хорошая селективность, простота проведения анализа, относительно малый объем образца крови для проведения анализа (50-100 мкл), экспрессность.**

Особенно важно отметить применение таких методов при определении малых количеств вещества. Так, например, при исследовании биоэквивалентности такого широко применяемого препарата, как эналаприл, возможно применение

только двух способов анализа – радиоиммунного и хромато-масс-спектрометрического, так как максимальная концентрация препарата в крови даже после приема внутрь 20 мг составляет всего несколько десятков пикограмм на мл крови. К недостаткам этих методов можно отнести следующее: относительно высокую стоимость определения, необходимость специфического оборудования, и главное, далеко не для всех лекарств существуют соответствующие наборы реактивов.

### **5.5. Применение хроматографии для разделения лекарственных веществ и их метаболитов**

В настоящее время наибольшее распространение получили **хроматографические методы**.

Первичная обработка биологических жидкостей путем экстракции, фильтрации или колоночной хроматографии приводит к получению существенно обогащенной лекарственным веществом и его метаболитами сложной смеси, в которой еще остается много различных эндогенных соединений. На втором этапе разделение и выделение метаболитов проводится с применением различных видов хроматографии: тонкослойной (ТСХ), газожидкостной (ГЖХ) и высокоэффективной жидкостной (ВЭЖХ).

**Тонкослойная хроматография** широко используется при разделении и скрининге лекарственных препаратов, в первую очередь в образцах мочи и при токсикологических анализах. Метод тонкослойной хроматографии применяется и в изучении метаболизма лекарственных средств, главным образом, для обнаружения и разделения лекарственного препарата и его метаболитов, выделенных из биологических жидкостей. Методом ТСХ проводят и прямое количественное определение веществ на хроматограмме путем измерения площади пятна или визуальной оценки интенсивности его окрашивания. Такое определение сопряжено со значительными погрешностями и пригодно лишь для ориентировочных измерений. Более точные методы требуют применения специальных приборов. Все методы этой группы основаны на принципе фотометрии, причем чаще всего применяют денситометрию, затем спектрофотометрию, флуориметрию.

При соответствующем подборе условий удается также разделять продукты второй фазы метаболизма. Так, например, разделение глюкуронидов фенолфталеина, морфина и дифенилуксусной кислоты в желчи было проведено с помощью тонкослойной хроматографии на алюминиевых пластинах с применением различных систем растворителей.

Перечисленные методы количественного определения содержания компонентов не требуют выделения их с тонкого слоя. Идентификацию же ведут методом подбора подходящей модели, на основе общих представлений о путях метаболизма.

Применяют также **ступенчатое хроматографирование**, заключающееся в том, что биологическую жидкость или ее экстракт последовательно хроматографируют в системах растворителей, полярность которых постепенно повышают. После каждого хроматографирования пластинку высушивают, фотографируют в УФ-облучении, сравнивают с контролем, а затем хроматографируют в следующей системе. Такой способ позволяет просто и быстро выявлять наличие веществ, появляющихся после введения лекарственного препарата. Однако чувствительность и разрешающая способность метода сравнительно невысока.

Метод ТСХ позволяет обнаруживать до 0,025 мг лекарственного вещества. Выполнение анализа занимает от 30 минут до 2 часов. ТСХ отличается простотой выполнения, однако при анализе сложных смесей, содержащих большое число компонентов, этот метод не всегда позволяет достигнуть нужного эффекта.

Значительно более перспективно использование ТСХ в сочетании с такими полуколичественными методами, как планиметрия и денситометрия.

При изучении метаболизма лекарственных средств в последнее время все большее значение приобретает метод **высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ)**, имеющий большие преимущества перед обычной ТСХ. Проведение анализа с помощью ВЭТСХ включает в себя ряд последовательных этапов, каждый из которых имеет свое аппаратное оформление, начиная с автоматического нанесения

проб на пластины с высокой однородностью мелкозернистого сорбента, разделения веществ в специальной круговой U-образной камере с усовершенствованным способом подачи элюента при кондиционировании сорбента и кончая денситометрическим или фотометрическим определением содержания компонентов. Все это позволяет разделять методом ВЭТСХ одновременно до 20 соединений и определять фемтограммовые количества вещества ( $10^{-15}$  г). Методом ВЭТСХ были идентифицированы метоклопрамид, клебоприд и их метаболиты в моче и плазме крови.

Другим видом хроматографии, широко используемым для разделения и идентификации лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях, является **газо-жидкостная хроматография (ГЖХ)**. В настоящее время это один из самых распространенных методов анализа многокомпонентных смесей благодаря его высокой разделительной способности, чувствительности и точности. Дериватизация (получение летучих производных) нелетучих образцов перед газохроматографическим анализом дает возможность использовать данный метод для весьма широкого круга соединений, за исключением лишь термически лабильных и не подвергающихся дериватизации. Опубликовано много обзоров и статей, посвященных применению газовой хроматографии для разделения органических соединений, входящих в состав биологических жидкостей, для количественного определения многих лекарственных препаратов и их метаболитов в моче и экстрактах органов и тканей, а также в исследованиях образцов мочи на присутствие наркотиков. ГЖХ позволяет определить микрограммовые и нанограммовые количества этих веществ. Непосредственное введение биологической жидкости в хроматографическую колонку, как правило, не дает положительных результатов. До выполнения анализа методом ГЖХ необходимо осуществлять многократную экстракцию (чаще эфиром, хлороформом или этилацетатом) лекарственного вещества или его метаболитов.

За последнее время значительно возросло применение высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в изучении метаболизма лекарственных средств. **Основным**



преимуществом ВЭЖХ по сравнению с ГЖХ является возможность прямого анализа без предварительной дериватизации полярных и труднолетучих веществ, которыми являются метаболиты второй фазы биотрансформации. Благодаря развитию методов препаративного выделения компонентов, метод ВЭЖХ вошел в число наиболее эффективных методов, применяемых для изучения метаболизма лекарственных препаратов. ВЭЖХ – достаточно универсальный метод анализа (практически 80–90 % всех применяемых в настоящее время лекарств можно определять с помощью этого метода).

За последние два десятилетия опубликовано множество монографий, руководств и статей, посвященных теории и практике этого метода анализа. Это объясняется большими преимуществами метода ВЭЖХ по сравнению с другими методами анализа:

1. При использовании метода ВЭЖХ отсутствуют ограничения по термоустойчивости анализируемых образцов, присущих таким методам, как ГЖХ, ГХ-МС.
2. Применение данного метода позволяет работать с водными растворами, что существенно сокращает общее время анализа и упрощает процесс подготовки биологических проб.
3. В большинстве случаев отпадает необходимость проведения дериватизации анализируемого вещества.
4. Практически все известные детектирующие системы неdestructивны, что позволяет работать в микропрепаративном режиме, а это особенно важно при изучении метаболизма лекарственных средств.
5. Хроматографические колонки, применяемые в настоящее время, обладают хорошей эффективностью, не уступающей колонкам, используемым в газовой хроматографии.
6. Детектирующая аппаратура по чувствительности определения во многих случаях приближается к таким сверхчувствительным приборам, как хромато-масс-спектрометр.

Наибольшее распространение при проведении фармакокинетических исследований получили такие варианты применения ВЭЖХ, как обратно-фазная, ион-парная хроматография. Данные варианты ВЭЖХ обладают несомненными

преимуществами перед другими классическими вариантами жидкостной хроматографии. К ним относятся **большая универсальность метода в отношении очень большого числа лекарственных веществ, возможность анализировать непосредственно водные биологические объекты или свести процесс подготовки проб к простому осаждению белков.**

В отдельных случаях методом ВЭЖХ пытаются анализировать непосредственно сами биологические жидкости. Таким приемом пользуются в тех случаях, когда препарат или его метаболиты растворимы только в воде, и невозможно провести экстракцию каким-либо органическим растворителем. Так, например, препараты хиноксидин и диоксидин, нерастворимые в органических растворителях, определяли количественно в моче, плазме крови и в водных гомогенатах органов и тканей методом ВЭЖХ без предварительной обработки биопроб (экстракции, осаждения белков и т. д.). Тем же приемом пользуются при идентификации конъюгатов многих лекарственных препаратов, которые представляют собой в основном водорастворимые соединения. Для проведения подобного типа анализов обычно рекомендуется использовать перед аналитической колонкой предколонку с целью удаления из пробы полимерных нерастворимых коллоидных частиц. Предколонка защищает аналитическую колонку и увеличивает время жизни последней. Однако и при этом проведение предварительной очистки биоматериала остается предпочтительным, так как дает возможность уменьшить число разделяемых компонентов и облегчает интерпретацию результатов.

ВЭЖХ, оснащенная набором колонок с обращенно-фазными, ионно-обменными, гельпроникающими и прочими сорбентами, имеет широкие возможности для анализа метаболитов с широким набором  $pK_a$ , липофильности и полярности. Благодаря градиентному элюированию этот метод позволяет разделить на компоненты очень сложные биологические смеси.

Общим для всех видов хроматографии является проведение идентификации веществ при сравнении с модельными соединениями, что во многих случаях сильно ограничивает их возможности. Для надежного установления строения не-

известных компонентов требуется проведение структурных исследований, объединяющих хроматографию (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ) с различными спектральными методами (ИК-, УФ-, ЯМР-, масс-спектрометрия). Среди последних масс-спектрометрия, благодаря возможности прямого сочетания с хроматографическими методами, занимает в настоящее время ведущее место.

### **5.6. Современная масс-спектрометрия в решении задач метаболизма**

Доминирующая роль **масс-спектрометрии** в изучении метаболизма связана не только с ее **высокой чувствительностью** и возможностью сочетания с хроматографическими методами, но и с широким набором методик, позволяющих **анализировать практически все классы соединений**.

**Масс-спектрометрия** – это метод исследования веществ, подвергнутых ионизации, с последующим разделением образовавшихся ионов по их массам и регистрацией количества ионов каждой массы. Для ионизации молекул используются различные способы: электронный удар, фотоионизация, химическая ионизация и др. Образовавшиеся из исследуемых молекул ионы разделяются по массам в магнитном поле при сканировании его напряженности. Ионы различной массы регистрируются по отдельности, и интенсивность сигнала, соответствующего данной массе, пропорциональна количеству ионов с этой массой. Масс-спектр, таким образом, представляет собой группу полос, каждая из которых соответствует массе каждого из образовавшихся ионов, а высота полосы соответствует количеству ионов данной массы. Масс-спектрометрия прочно вошла в практику исследования метаболизма лекарственных препаратов. Использование традиционных методик – электронного удара (ЭУ) или химической ионизации (ХИ) позволяет с успехом определять строение метаболитов, обладающих достаточной летучестью, то есть, как правило, продуктов первой фазы метаболизма. Однако, анализ термически нестабильных и труднолетучих соединений с использованием этих же методов затруднителен. Потребность в анализе подобного рода соединений способство-

вала развитию новых, «мягких» методов ионизации, таких как десорбционная химическая ионизация (ДХИ), плазменная десорбция, лазерная десорбция, вторично-ионная масс-спектрометрия (ВИМС), бомбардировка ускоренными атомами (БУА), термораспыление (термоспрей), прямой ввод жидкости, экстракция растворенных ионов при атмосферном давлении (ЭРИАД) и др. В области изучения метаболизма лекарственных средств применение «мягких» методов продиктовано необходимостью анализа конъюгатов — продуктов второй фазы метаболизма, для исследования которых чаще других применяются полевая десорбция (ПД), ДХИ, ВИМС, БУА.

Антипирин (II) и конъюгат его главного метаболита — норантипирина (III) с глюкуроновой кислотой были обнаружены путем препаративного выделения методом ВЭЖХ с использованием ПД — масс-спектрометрии.

С помощью ПД был идентифицирован кислотный глюкуронид беноксапрофена (IV) — главный метаболит данного препарата в организме человека, обнаружено восстановление, N-деметилирование, N-окисление, N-глюкуронидное конъюгирование в кетотифене.

Метод полевой десорбции позволяет производить количественные определения многих полярных соединений. Так, этим методом был проведен количественный анализ противоопухолевого препарата циклофосфана (циклофосфамида) и его метаболитов.

В последнее время ПД используется все реже, несмотря на то что позволяет анализировать вещества без предварительного перевода их в газовую фазу. Объясняется это в первую очередь появлением новых перспективных методов, лишенных недостатков, присущих ПД. При использовании метода полевой десорбции большие трудности связаны с приготовлением эмиттеров и активированием их поверхностей. Кроме того, качество спектров сильно зависит от присутствия примесей, особенно неорганических, и требует особенно тщательной предварительной очистки образцов. Существуют также отдельные ограничения, связанные с тем, что некото-

рые соединения подвергаются разложению прежде, чем достигается температура десорбции ионов.

### **Десорбционная химическая ионизация**

Среди других методов поверхностной ионизации, применяемых для анализа термолабильных соединений, важное место занимает десорбционная химическая ионизация. Большие возможности метода были продемонстрированы на примере аминогликозидного антибиотика — канамицина (V), масс-спектр которого не удавалось получить ни методами ЭУ и ХИ, ни даже методом полевой десорбции.

### **Эмиссионная масс-спектрометрия**

Эмиссионная масс-спектрометрия объединяет два метода поверхностной ионизации: вторично-ионную масс-спектрометрию (ВИМС) и бомбардировку ускоренными атомами (БУА). Методы ВИМС и БУА в последнее время вытесняют другие методы поверхностной ионизации в решении задач метаболизма. Успех метода определяется, во-первых, его простотой в экспериментальном оснащении, во-вторых, той дополнительной структурной информацией, которую дает наличие осколочных ионов, а также возможностью получать спектры положительных и отрицательных ионов.

Интересные результаты удалось получить методом БУА при исследовании продуктов взаимодействия противоопухолевого препарата цисплатина с молекулой ДНК в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Ранее методом ЯМР в опытах *in vitro* было показано, что главной фармакологической мишенью цисплатина являются гуанин и цитозин основания молекулы ДНК. Методом БУА ионизации удалось получить информационный спектр и установить структуру комплекса цисплатина с двумя молекулами гуанозина.

Другие методы поверхностной ионизации (например, ДХИ и ПД) давали неудовлетворительные результаты: в спектрах ДХИ наблюдались только ионы свободной платины, при ПД происходило образование короткоживущих ионов, и они не могли быть зафиксированы в области молекулярных ионов.

Неоценимым достоинством методов ВИМС и БУА в вопросах изучения метаболизма лекарственных средств является

ся возможность комбинации этих методов с различными видами хроматографии ВЭЖХ и ТСХ.

### **5.7. Комбинация хроматографии и масс-спектрометрии в изучении метаболизма лекарственных средств**

Для изучения метаболизма оптимальной с точки зрения информативности и результативности является комбинация масс-спектрометрии с различными видами хроматографии, причем на первом месте среди них стоит хромато-масс-спектрометрия, объединяющая газо-жидкостную хроматографию и масс-спектрометрию в одном приборе. В последнее десятилетие все большее применение получает метод, объединяющий жидкостную хроматографию и масс-спектрометрию. С развитием поверхностных методов ионизации испытывает период обновления и ТСХ, попытки соединить которую с масс-спектрометром приобретают последнее время все более настойчивый характер. Метод хромато-масс-спектрометрии для фармакокинетических исследований является одним из самых избирательных и чувствительных. Однако этот метод является одним из самых дорогих по стоимости оборудования.

#### ***5.7.1. Комбинация газовой хроматографии и масс-спектрометрии***

**Хромато-масс-спектрометрия (ГЖХ–МС)**, благодаря доступности и распространенности данного метода, широко применяется в изучении метаболизма лекарственных веществ. Трудности, возникающие при анализе полярных и труднолетучих соединений, частично преодолеваются путем их дериватизации, перевода соединений в летучие производные. Это достигается за счет превращения полярных групп в молекуле (ОН, NH<sub>2</sub>, СООН) в их метильные, триметилсилильные, ацетильные и трифторацетильные производные. Важно отметить, что дериватизация соединений не только увеличивает летучесть образца, но может преследовать и другие цели, к числу которых относится уменьшение необратимой адсорбции вследствие изменения полярности соединения, повышение стабильности и улучшение детектирующей

способности, а также получение дополнительной информации о структуре исследуемых соединений.

Существенным недостатком дериватизации смеси метаболитов перед ГЖХ–МС-анализом является отсутствие гарантии перевода в легколетучие производные всех исследуемых метаболитов и возможность деструкции веществ в процессе приготовления пробы к анализу и самого анализа.

Наиболее трудновыполнимой задачей для хромато-масс-спектрометрии является исследование продуктов конъюгации. В большинстве случаев применение метода ГЖХ–МС для анализа конъюгатов сопряжено с потерями вещества при силилировании и с большой вероятностью их разложения в условиях хромато-масс-спектрометрии. Поэтому методом ГЖХ–МС в основном идентифицируют продукты первой фазы метаболизма, а метаболиты второй фазы анализируют после химического или ферментативного гидролиза. Для того чтобы отделить свободные и конъюгированные метаболиты, перед гидролизом производят экстракцию мочи неполярными растворителями; при этом полярные конъюгированные метаболиты остаются в водной фазе, которую затем обрабатывают химическим или ферментативным способом. При необходимости полученные метаболиты дериватизируют.

В ряде случаев исследователи для разделения метаболитов используют также ВЭЖХ, а выделенные метаболиты после дериватизации анализируют методом ГЖХ–МС. Метод хромато-масс-спектрометрии положил начало развитию еще одного высокочувствительного метода – селективного ионного детектирования или **масс-фрагментографии**, который открыл возможность анализа **пикограммовых количеств вещества** в смесях.

Анализ масс-фрагментограмм позволяет выделить в смеси те соединения, спектр которых содержит определенные характеристичные ионы. Определив несколько характеристичных ионов, часто удается идентифицировать вещество. Это особенно важно при анализе лекарств и их метаболитов, находящихся в сложной смеси с продуктами естественного обмена. Хаммер в 1968 г. впервые продемонстрировал возможности этого метода для анализа препарата хлорпромазина

(аминазина) в плазме крови человека. С помощью данной методики удалось достичь предела обнаружения на уровне 1 пг вещества. В дальнейшем метод масс-фрагментографии применялся для анализа следовых количеств гормональных стероидов в биоматериале.

Метод масс-фрагментографии незаменим в тех случаях, когда необходимо надежное количественное определение одного или нескольких следовых компонентов в сложных смесях. Количественный анализ требует предварительной идентификации компонентов анализируемой смеси и выбора характеристичных ионов. Для получения калибровочного графика готовят искусственные смеси анализируемого вещества с внутренним стандартом. В качестве внутреннего стандарта используют либо гомологи с одноименным ионом, либо сам препарат, меченный стабильными изотопами. По выбранным характеристичным пикам строят калибровочный график из соотношений интенсивности полученных пиков. Для определения концентрации лекарственного препарата в исследуемой пробе к образцу прибавляют стандартное количество эталона и проводят оценку по калибровочному графику.

Особенно эффективно применение масс-фрагментографии в квадрупольных масс-спектрометрах благодаря безинерционности квадрупольных масс-анализаторов.

В настоящее время метод масс-фрагментографии имеет свое программное обеспечение. Компьютерная масс-фрагментография была впервые предложена Биманом в 1968 г. и сейчас широко используется, являясь обязательным компонентом программ всех систем ГЖХ–МС–ЭВМ. Так, японские авторы количественно оценили присутствие диазепама и его главного метаболита – N-десметилдиазепама в крови и в отдельных тканях человека и достигли предела обнаружения 1 нг/г ткани с воспроизводимостью 98 %.

Метод хромато-масс-спектрометрии обладает тем же существенным недостатком, что и в целом ГЖХ-хроматография — ограничен в возможностях анализа термически нестабильных и труднолетучих соединений, к которым часто относятся конъюгированные продукты метаболизма. В



таких случаях незаменимую роль играет жидкостная хроматография.

### ***5.7.2 Комбинация ВЭЖХ с масс-спектрометрией***

Соединение жидкостного хроматографа с масс-спектрометром представляет собой технически еще более трудновыполнимую задачу, чем в случае газового хроматографа. Поэтому ряд авторов придерживались мнения, что только раздельное применение ВЭЖХ с независимым отбором фракций, выпариванием растворителя и переносом сконцентрированного раствора в масс-спектрометр действительно эффективно и реально. Однако отсутствие универсального детектора значительно ограничивает область применения ВЭЖХ. Комбинация же жидкостного хроматографа с масс-спектрометром устраняет этот недостаток, резко расширяет диапазон исследуемых соединений и открывает почти неограниченные возможности в изучении метаболизма лекарственных средств.

Создание подходящего соединительного устройства для системы жидкостной хроматограф-масс-спектрометр (интерфейса) растянулось на многие годы, и по сей день в литературе продолжают появляться работы по его совершенствованию.

Первое соединительное устройство было предложено в 1968 г. Тальрозе с соавторами. Они предложили капиллярный ввод элюата, поступающего из жидкостного хроматографа в ионизационную камеру масс-спектрометра.

Позднее Мак-Лафферти использовал капиллярный интерфейс в масс-спектрометре с химической ионизацией. При этом растворитель выполнял роль реактантного газа. Это усовершенствование нашло свое применение для изучения стероидных глюкуронидов, витамина D<sub>3</sub> и его метаболитов, стероидов, антибиотиков в моче лошади. Стеклоанный капиллярный интерфейс также был использован и при комбинации ВЭЖХ с тандемным масс-спектрометром, что позволило определить такие лекарственные препараты, как фуросемид, сульфодиметоксин, ибупрофен и их метаболиты.

Джонс и Янг предложили интерфейс с полупроницаемой силиконовой мембраной. Он был использован при анали-

зе биологических жидкостей с целью изучения метаболизма и диагностики острых лекарственных отравлений морфием, героином и другими наркотическими средствами у больных, находящихся в бессознательном или коматозном состоянии.

Интерфейс с проволочной транспортной системой, предложенный Скоттом в 1974 г., был усовершенствован Мак-Фадденом в 1976 г., который заменил проволоку транспортной лентой, изготовленной либо из нержавеющей стали, либо из полиамидного полимера — капрона. Возможность применения данного интерфейса для широкого круга термически нестабильных и нелетучих веществ было показано на примере анализа различных антибиотиков, нуклеотидов, нуклеозидов, дисахаридов и т. д. Одним из самых больших достоинств этой системы является возможность соединения ее с методами «мягкой» ионизации, такими как полевая десорбция и масс-спектрометрия вторичных ионов, эффективными для анализа нелетучих и термически лабильных веществ. К недостаткам транспортной ленты можно отнести трудности с регенерацией поверхности, которая довольно быстро засоряется, несмотря на специальное приспособление по ее очистке, вследствие чего в масс-спектрометрах появляется постоянно нарастающий фон примесей.

Поиск оптимальных интерфейсов для соединения жидкостного хроматографа с масс-спектрометром продолжается. Одним из последних видов такого соединительного устройства является термораспыление, которое было разработано в 1983 г. Термораспыление одновременно служит как способом введения элюата из жидкостного хроматографа в масс-спектрометр, так и «мягким» методом ионизации для труднолетучих и лабильных веществ. Данный интерфейс особенно эффективен при анализе полярных веществ, поэтому широко применяется в исследовании конъюгатов — метаболитов второй фазы биотрансформации.

В нашей стране в последние годы активно разрабатывается и внедряется в практику другой способ анализа фракций, поступающих с жидкостного хроматографа — метод экстракции растворенных ионов из растворов — ЭРИАД. Этот метод, подобно термоспрею, не требует каких-либо дополни-

тельных способов ионизации и, как показали испытания по анализу сложных биомолекул пептидов и энзимов, может быть пригоден для изучения метаболизма лекарственных средств.

Многообразие интерфейсов, разработанных за последние годы, с наглядностью показывает, что проблема совместимости жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии успешно решается, и **метод ВЭЖХ-масс-спектрометрии становится все более популярным в решении аналитических задач биохимии и медицины.** Однако, несмотря на большие возможности, в настоящее время метод ВЭЖХ-МС при изучении метаболизма используется все же меньше, чем хромато-масс-спектрометрия. Это, по-видимому, объясняется, во-первых, большой стоимостью коммерческих приборов, во-вторых, трудоемкостью выполняемого анализа: много времени занимает подбор условий для разделения метаболитов и других эндогенных составляющих экстрактов биологических жидкостей.

### ***5.7.3. Тандемная масс-спектрометрия как альтернатива хромато-масс-спектрометрии***

Альтернативный подход к методам, основанным на использовании общепринятой хромато-масс-спектрометрии при анализе сложных смесей, заключается в использовании тандемной масс-спектрометрии. В тандемной масс-спектрометрии прибор, состоящий из двух или трех квадрупольных масс-спектрометров, служит одновременно как для разделения сложных смесей на отдельные компоненты, так и для их последующего структурного анализа.

Аналогия применения тандема МС–МС с хромато-масс-спектрометрическим методом анализа состоит в том, что первый масс-спектрометр, оснащенный «мягким» методом ионизации, работает как генератор и селектор молекулярных ионов. Во втором секторе прибора, который представляет собой обычно квадрупольную ячейку столкновения, производится диссоциация выбранного молекулярного иона путем столкновения с нейтральными молекулами газа, что можно сопоставить с диссоциативной ионизацией в ионизационной камере хромато-масс-спектрометра. Образующиеся дочерние ионы

делятся на следующем квадрупольном фильтре масс. Проведение экспериментов не представляет сложности, а вся система управляется компьютером.

Впервые применение тандемной масс-спектрометрии для анализа метаболитов было осуществлено в 1979 г. Йостом. Наглядной иллюстрацией применения метода является пример изучения метаболизма нового противоэпилептического препарата зонизамида. В результате проведенного исследования были идентифицированы продукты окисления и раскрытия оксазольного кольца.

Использование в тандемной масс-спектрометрии различных методов поверхностной ионизации особенно удобно для идентификации продуктов метаболизма. После ионизации и прохождения первого анализатора в этом случае наблюдается спектр, содержащий в основном пики молекулярных ионов. Дальнейшая активация столкновением образовавшихся молекулярных ионов и прохождение второго анализатора приводит к образованию масс-спектра, интерпретация которого используется для установления структуры метаболитов. При ионизации методами БУА или ВИМС глюкурониды, например, дают интенсивные ионы  $[M+H]^+$  или  $[M+Me]^+$ , (где Me – Na или K). В условиях MS–MS в спектрах всех глюкуронидов наблюдается интенсивный пик иона агликона, отвечающий потере глюкуроновой кислоты. Эта фрагментация была отмечена в отрицательных и положительных спектрах для большого числа глюкуронидов. Так как заряд остается на агликоновом фрагменте, сканирование по уходящей нейтральной группе (отрыв 176 единиц отвечает элиминированию глюкуроновой кислоты) может использоваться для проверки биологических жидкостей на присутствие глюкуронидов.

Принципиальными преимуществами тандемной масс-спектрометрии является высокая скорость анализа, возможность обнаружения следовых компонентов смеси (порядка нг/мл), а также пригодность метода для анализа соединений, хроматографическое разделение которых неосуществимо. Использование тандемной техники может иметь особенное преимущество в комбинации с простейшими формами пред-

варительной очистки или разделения, что исключает преждевременное загрязнение прибора.

Количественный анализ с помощью тандема МС–МС принципиально возможен, хотя используется довольно редко. Это связано с тем, что тандемная масс-спектрометрия предназначена, главным образом, для идентификации неизвестных структур метаболитов, поэтому внутренний стандарт бывает трудно выбрать. Однако, в определенных благоприятных ситуациях применение методов поверхностной ионизации – БУА МС–МС открывает большие возможности.

#### **5.7.4. Комбинация тонкослойной хроматографии масс-спектрометрией**

Тонкослойная хроматография как метод качественного и полуколичественного контроля применяется практически во всех без исключения работах по метаболизму лекарственных средств. Однако, как метод разделения сложных многокомпонентных смесей с последующим препаративным выделением и идентификацией с помощью масс-спектрометрии ТСХ применяется реже. Использование метода ТСХ–МС во многом определяется быстротой выполнения анализов, относительной простотой оборудования, экономичностью и универсальностью. В ряде случаев этому методу даже отдают предпочтение, главным образом из-за отсутствия ограничений по летучести и термолабильности анализируемых соединений. Существенным ограничением, сдерживающим до последнего времени использование ТСХ–МС, является сложность препаративного выделения разделенных на пластине веществ и их переноса в масс-спектрометр.

В большинстве работ после разделения смеси веществ на ТСХ пластинах производилось извлечение отдельных компонентов с тонкого слоя для дальнейшего масс-спектрометрического анализа. Для этого пользуются несколькими способами. Так, часто соскабливают слой сорбента, содержащего «пятно», и проводят экстракцию адсорбированного вещества подходящим растворителем.

Ряд авторов предлагают более совершенный способ выделения веществ с тонкого слоя. Зону сорбента вместе с веществом отбирают вручную или автоматически в специаль-

ную емкость с системой фильтров, через которую впоследствии продавливается растворитель. Этот способ, благодаря фильтрующей системе, позволяет избавиться от частиц силикагеля и уменьшить расход растворителя. Подобный прием был использован для обнаружения кофеина, никотина, бутирофенола, бетаметазона и кленбутерола.

К сожалению, эти методы часто дают не очень высокие пределы обнаружения, и поэтому пригодны лишь для тех случаев, когда содержание вещества достаточно велико. При определении же микроколичеств метаболитов, выделенных из биологических жидкостей, эти способы мало эффективны, так как после разрушения слоя сорбента в процессе экстракции захватывается значительная часть наполнителей с пластин, что увеличивает шумы и усложняет интерпретацию масс-спектра. К серьезному недостатку этих методов можно отнести и трудности контроля за полнотой вымывания растворенных веществ с поверхности частиц адсорбента.

Избежать этих недостатков позволяет другой способ, который заключается в извлечении адсорбированного вещества с тонкого слоя без нарушения целостности слоя сорбента. Готовые хроматограммы на гибкой подложке разрезают на полосы и помещают в сосуды с растворителем, где и производится десорбция. Более совершенное решение, хотя и сложно аппаратно оформленное, заключается в создании герметичной установки, прокачивающей через полосы вокруг зоны с анализируемым веществом соответствующие системы растворителей.

Таким образом, рассмотренные методы анализа дают возможность извлекать, разделять, идентифицировать и количественно определять в биологических жидкостях лекарственные вещества и их метаболиты. Область применения того или иного метода зависит от чувствительности, разрешающей способности, затрат времени на выполнение одного анализа и других факторов. Наибольшего успеха удается достичь в результате комплексного использования хроматографических, спектральных, радиохимических методов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова М.И., Прокопов А.А., Ахапкина В.И. Количественный анализ фенотропила в биологических объектах методом газожидкостной хроматографии // Химико-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 10. – С. 46–47.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Ч. I. Общая фармацевтическая химия: учеб. для фарм. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высшая школа, 1993. – 432 с.
3. Буркин А.А. Иммуноферментный анализ веществ и их метаболитов. Сообщение 2. Лизиноприл и эналаприл // Химико-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 6. – С. 54–56.
4. Евгеньев М. И., Гармонов С. Ю. Спектрофотометрическое определение фосфабензида в биологических жидкостях // Химико-фарм. журн. – 1995. – Т. 29, № 8. – С. 59–61.
5. Иванов А.В., Родионова Г.М., Байкова В.Н., Арзамасцев А.П. Сравнительная оценка методов количественного определения концентрации метотрексата в биологических жидкостях // Вопр. биол. медицин. и фарм. химии. – 2004. – № 3. – С. 49–52.
6. Кондратенко С.Н. Фармакокинетика и относительная биодоступность ранитидина-акри // Химико-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 6. – С. 14–15.
7. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 342 с.
8. Мирошниченко И.И., Юрченко Н.И. Определение омепразола и лансопризола в плазме крови методом ВЭЖХ // Химико-фарм. журн. – 2002. – Т. 36, № 7. – С. 48–49.
9. Раменская В.Г. ВЭЖХ-анализ верапамила и его метаболитов в плазме крови // Фармация. – 2003. – Т. 37, № 2. – С. 3–8.

10. Соколова Л.И., Черняев А.П. Определение антибиотиков цефалоспоринового ряда в биологических объектах методом обращённо-фазовой ВЭЖХ // Химико-фарм. журн. – 2002. – Т. 36, № 6. – С. 39–45.
11. Maurer H.H. Liquid chromatography-mass spectrometry in forensic and clinical toxicology // J.chromatography B. Biomed. Sci. Appl. – 1998.– V. 713, № 1. – P. 3–25.
12. <http://www.belmed.info>
13. <http://www.kuban.su/medicine/shtm/baza/lek/klfhtm/>



## **Глава 6. СТАБИЛЬНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### Программные вопросы

1. Стабильность как важнейший параметр качества лекарств, её характеристика.
2. Физико-химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств. Особенности хранения лекарственных средств, требующих защиты от света, воздействия влаги, температуры, газов.
3. Пути повышения стабильности лекарств.
4. Сроки годности лекарственных веществ. Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств.

Непосредственным потребителем лекарственных средств является человек, который сам не в состоянии оценить их качество, в связи с чем обеспечение этого показателя при производстве и хранении лекарств имеет особое значение. Исследование стабильности лекарств в зависимости от различных факторов, установление сроков годности лекарственных веществ – одна из важнейших проблем, решением которой занимаются специалисты различных областей фармации, в том числе и фармацевтической химии.

Вопросам стабильности лекарств начали уделять внимание уже в те годы, когда налаживалось первое промышленное производство лекарственных средств. Однако подход к этой проблеме был чисто эмпирический. Оценка качества осуществлялась по изменению вкуса, цвета, консистенции, образованию осадка и т.д. Лишь в последние десятилетия исследования стабильности поставлено на научную основу. Этому способствовали развитие фундаментальных исследований в области химии, биологии, физики, создание новых высокочувствительных методов анализа.

## **6.1. Стабильность как важнейший параметр качества лекарств, её характеристика**

Все лекарственные средства в процессе хранения подвергаются различным воздействиям со стороны химических соединений упаковочных материалов и окружающей среды, что отражается на их стабильности.

Стабильность и качество лекарственных веществ тесно связаны между собой. **Стабильность** – устойчивость вещества. Критерием нестабильности служит изменение качества лекарственного вещества: снижение количественного содержания биологически активного вещества в лекарстве, образование токсичных продуктов, изменение физико-химических свойств (растворимости, температуры плавления, удельного показателя поглощения, величины удельного вращения). Продолжительность времени, в течение которого происходит этот процесс, характеризуется константой скорости разложения лекарственного вещества. Как правило, уменьшение содержания лекарственного вещества на 10 % не должно происходить в течение 3–4 лет в готовых лекарственных средствах и в течение 3 месяцев в экстенпоральных лекарственных средствах. Исходя из вышеизложенного, очевидно, что лекарственные средства должны иметь определённый срок годности.

**Под сроком годности лекарственных средств** понимают период времени, в течение которого они должны полностью сохранять свою терапевтическую активность, безвредность и по уровню качественных и количественных характеристик соответствовать требованиям ГФ или другой НД, согласно которой были выпущены и хранились в условиях, предусмотренных указанными статьями.

По истечении срока годности препарат не может быть использован.

Повышение стабильности может быть достигнуто в результате исследования механизма химических процессов, происходящих при хранении лекарств, и выявления способа ингибирования этих процессов.

## 6.2. Физико-химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств. Особенности хранения лекарственных средств

Во время хранения ЛС могут подвергаться воздействию различных факторов, влияющих на качество препарата и приводящих к уменьшению или полной потере его терапевтической активности. При этом различают два типа факторов воздействия – **внутренние и внешние**. К внутренним факторам относят присущую веществу ограниченную стойкость, как, например, свойство подвергаться изомеризации, влияние наполнителей, стабилизаторов и др. Например, *l*-адреналин в 15–20 раз активнее *d*-адреналина. Указанные причины нестабильности лекарственных средств исследованы недостаточно.

Наиболее изучено влияние **внешних факторов**, к которым относят:

- температуру хранения;
- действие света;
- влажность;
- содержание кислорода и CO<sub>2</sub> в воздухе;
- воздействие микроорганизмов;
- влияние упаковки.

Многообразные внешние факторы, оказывающие влияние на лекарственные средства в процессе их хранения, можно разделить на две большие группы – **физические и химические факторы**.

**Физические факторы.** Из этой группы факторов наибольшее влияние оказывают температура, свет и влажность.

**Температура.** С повышением температурного режима резко возрастает скорость химических реакций. Если температурный коэффициент принять за 2, то скорость реакции при нагревании от 20°C до 100°C возрастает в 256 раз. Поэтому важно установление оптимальных температурных условий при хранении тех или иных лекарственных препаратов.

В группу термолабильных препаратов входят:

- группа веществ, требующих защиты от улетучивания;

- антибиотики, органопрепараты, гормональные препараты;
- витамины и витаминные препараты;
- препараты, содержащие гликозиды;
- бактериальные препараты;
- медицинские жиры и масла, вакцины, сыворотки.

Указанные группы препаратов хранят в холодильниках.

Снижение температуры оказывает различное воздействие на лекарственные вещества. Так, ампулированные растворы, содержащие 0,1 % адреналина гидрохлорида, 25–40 % глюкозы, 25 %  $MgSO_4$ , 10 %  $CaCl_2$ , 5 % раствор эфедрина гидрохлорида, 2 % раствор новокаина, сохраняют свои качества при понижении температуры даже до  $-43\text{ }^{\circ}C$ .

В то же время бактериальные и некоторые другие препараты разлагаются при температуре ниже  $0\text{ }^{\circ}C$ , а растворы некоторых антибиотиков (колимицин, эритромицин) разрушаются в течение нескольких дней при температуре от  $-6\text{ }^{\circ}C$  до  $20\text{ }^{\circ}C$ . При многократном замораживании и оттаивании водных растворов происходят процессы, называемые криолизом. Особенно чувствительны к нему крахмал, глюкоза, новокаин. К препаратам, физико-химическое состояние которых после замерзания изменяется, и при следующем нагревании до комнатной температуры не восстанавливаются, например, относят:

- формалин, растворы инсулина (недопустимо замерзание последнего в виду инактивации);
- ледяная уксусная кислота – хранят при температуре не ниже  $+9\text{ }^{\circ}C$ , так как изменяет своё агрегатное состояние, переходя из жидкого состояния в твёрдое. Медицинские масла хранят не ниже  $+10\text{ }^{\circ}C$ .

**Свет.** Свет также влияет на лекарственные вещества. Обычно воздействие света ускоряет разложение. При этом наблюдается изменение окраски, формы кристаллов.

К числу лабильных к свету веществ относятся: антибиотики, настойки, экстракты, концентраты, эфирные масла, жирные масла, соли йодисто-водородной и бромисто-водородной кислот, нитро- и нитрозосоединения, нитраты, нитриты, ами-

но- и амидосоединения, фенольные соединения, производные фенотиазина.

Так, фенолы на свету приобретают окраску – розовую, коричневую, а тетрациклины темнеют. Сухие кристаллические вещества более устойчивы к свету, чем растворы. Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активизируют химические процессы.

Лишь незначительное число лекарственных средств на свету сохраняется лучше, чем в темноте. Так, препараты, содержащие Fe(II), стабильны или повышают устойчивость к свету других лекарственных веществ.

Для хранения особо чувствительных к свету лекарственных веществ, как, например серебра нитрат, прозерин, апоморфин, норадреналин, адреналин и др., стеклянную тару оклеивают чёрной светонепроницаемой бумагой.

**Указанные группы препаратов сохраняют в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.**

**Влажность воздуха** – один из факторов активного снижения стабильности лекарств.

**Пониженная влажность** уменьшает содержание кристаллизационной воды в лекарственных веществах, а повышенная влияет на физические свойства (гигроскопичность) лекарственных веществ, ускоряет их гидролиз.

К числу лекарственных средств, требующих защиты от влаги, относятся: гигроскопические вещества и их препараты ( $\text{CH}_3\text{COOK}$ , сухие экстракты, растительное лекарственное сырьё); гидролизующиеся вещества, соли азотной кислоты,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , соли алкалоидов, натриевые металлоорганические соединения, гликозиды, антибиотики, ферменты, сухие органолекарства, очень легко растворимые в воде вещества.

Особого внимания требует организация хранения таких препаратов, как гипс жжёный и горчица, которые при поглощении влаги теряют свои качества и становятся непригодными для применения в медицинских целях.

**Комбинированное влияние факторов внешней среды**

Ряд препаратов разлагаются под влиянием не одного, а нескольких факторов. Так, например, пергидроль отличается

значительной нестойкостью: препарат разлагается при повышении температуры, от действия солей тяжёлых металлов, света, восстановителей и даже от щёлочности стекла. Поэтому пергидроль сохраняют в склянках, покрытых внутри парафином, в прохладном, защищённом от света месте. Кроме того, к нему добавляют в качестве консервирующего вещества или стабилизатора ацетанилид.

Под воздействием физических факторов в лекарственных веществах происходят сложные химические процессы:

1. Важной причиной разложения препаратов является **процесс гидролиза**, которому подвергаются сложные эфиры, амиды, лактоны, лактамы, имиды. Некоторые лекарственные вещества гидролизуются даже в кристаллическом виде, особенно при повышенной температуре и влажности воздуха. Это процесс активизируется в присутствии следов солей металлов (Cu, Fe, Zn и др.).

На скорость гидролиза существенное влияние оказывают растворители и рН среды. При некотором значении рН константа скорости гидролиза минимальна, поэтому ингибиторами служат, в зависимости от химических свойств лекарственного вещества, растворы HCl, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, или буферные растворы. На процесс гидролиза ингибирующее воздействие оказывает добавление ПАВ, из них наиболее эффективны анионактивное ПАВ-лаурилсульфат и катионактивное – цетилтриметиламмоний бромид. Они в 10–20 раз повышают гидролитическую устойчивость ряда сложных эфиров.

2. **Окисление** является одной из наиболее частых причин разложения лекарственных веществ. Особенно легко окисляются лекарственные вещества, проявляющие активные восстанавливающие свойства (альдегиды, производные фенотиазина, гидразиды, производные фенолов). Признаками окисления являются изменение окраски вещества или его раствора, появление опалесценции. Основным фактором, вызывающим окисление, является кислород, содержащийся в воздухе. Процесс окисления заметно активизируется при повышенной температуре и влажности. Его ка-

тализируют различные примеси, особенно тяжёлые металлы ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ).

Окисление развивается путём взаимодействия молекул исходных веществ со свободными радикалами, которые образуются под влиянием иницирующих факторов. **Свободный радикал** начинает цепь окислительных превращений. Он реагирует с кислородом, образуя **пероксидный радикал**, который с другими молекулами легкоокисляющихся веществ образует первичный промежуточный продукт – **гидропероксид и новый свободный радикал**. Гидропероксид распадается с образованием свободных радикалов, и процесс принимает характер **цепной реакции**. Упрощённо процесс окисления можно представить в виде схемы:

Первичный процесс окисления  $\text{RH} \rightarrow \text{R}\cdot + \text{H}\cdot$

Пероксидный радикал  $\text{R}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{R-O-O}\cdot$

Гидропероксид  $\text{R-O-O}\cdot + \text{RH} \rightarrow \text{R-O-O-H} + \text{R}\cdot$ ,

Где  $\text{R}\cdot$  – алкильный радикал

Учитывается влияние физических и химических факторов на стабильность лекарственных веществ. Можно сделать вывод, что важная роль принадлежит условиям хранения. В ГФ, ФС эти условия оговорены в виде общих указаний (в хорошо закупоренной таре, склянках оранжевого стекла и т. д.).

Требования ГФ к условиям хранения должным образом не унифицированы и не охватывают всех лекарственных веществ. Это потребовало создания специального нормативного документа, систематизирующего условия хранения различных групп лекарственных веществ в зависимости от их свойств и воздействия различных факторов внешней среды.

Этим нормативным документом является приказ № 377 от 1996 года, который ввел в действие «Инструкцию по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения». Согласно этому документу, все лекарственные средства в зависимости от физических и физико-

химических свойств воздействия на них различных факторов внешней среды делят на следующие группы:

- 1) требующие защиты от света;
- 2) от воздействия влаги;
- 3) от улетучивания;
- 4) от воздействия повышенной температуры;
- 5) от пониженной температуры;
- 6) требующие защиты от воздействия газов, содержащихся в окружающей среде;
- 7) пахучие, красящие и отдельная группа – дезинфицирующие.

### **6.3. Пути повышения стабильности лекарственных средств**

Методы стабилизации можно разделить на три группы: **физические, химические и антимикробные.**

**Физическая стабилизация.** Основана на изолировании лекарственных веществ от влияния внешних факторов, ускоряющих химические процессы, ведущие к разложению препаратов (гидролиз, окисления-восстановления, изомеризация и др.). Замедление реакции гидролиза достигается максимальным снижением влажности лекарств. Наиболее широко используют ампулирование или герметизацию во флаконах лекарственных веществ или лекарственных форм.

Стабильность лекарства можно повысить совершенствованием технологического режима его получения, повышая степень чистоты исходных и промежуточных продуктов. Одним из таких путей является использование мембранной технологии.

Существуют и другие формы повышения стабильности лекарственных форм: приготовление и ампулирование лекарств в токе инертных газов, получение жидких лекарственных форм в виде лиофилизированных порошков, в том числе настоев и отваров по типу растворимого кофе или чая, приготовление сухих суспензий и эмульсий, применение новых способов стерилизации, подбор основ, растворителей, эмульгаторов, консервантов, антиоксидантов и других вспомогательных веществ, обеспечивающих высокую стабильность и не влияющих на терапевтическую активность лекарств, ис-



пользование одноразовых герметичных упаковок для глазных капель и других лекарственных форм.

Для физической стабилизации таблеток используется такой технологический способ, как применение различного рода покрытий. Они защищают лекарственные вещества, содержащиеся в таблетках, от воздействия внешних факторов, а также от микробной загрязненности.

Для повышения светозащитных свойств используют двойную упаковку из комбинированных материалов, в которых наружный слой окрашенный или непрозрачный, а внутренний – прозрачный. Сочетают также прозрачный полимер и упаковку из фольги. Полиэтилен отличается высокими защитными свойствами. Небольшие добавки наполнителей или красителей в полиэтилен полностью обеспечивают защиту лекарственных веществ от воздействия света при всех длинах волн.

**Химическая стабилизация.** Основана на введении в лекарственную форму веществ, предотвращающих или замедляющих химические процессы (гидролиз, окисление, каталитическое влияние примесей), приводящие к разложению лекарственных препаратов. Разработка конкретных путей стабилизации возможна после исследования кинетики процессов, происходящих в лекарственных веществах и лекарственных формах под влиянием различных факторов. Подбор необходимого стабилизатора осуществляют эмпирически, поскольку механизм процессов, происходящих под действием стабилизаторов, не всегда исследован. При этом учитывают, что процессы разложения лекарственных веществ зависят как от их химической структуры, так и от влияния различных внешних факторов. В качестве стабилизаторов используют вещества различной химической природы, причём некоторые из них являются лекарственными средствами.

Стабилизаторами могут быть неорганические вещества: кальция хлорид, калия фосфат однозамещенный; органические вещества: ацетат натрия, этанол, глицерин, поливиниловый спирт, этиленгликоль, лактоза, глюкоза, мочеви́на, тиомочевина, метионин, цистеин, лимонная кислота, аскорбиновая кислота. Весьма эффективными стабилизаторами явля-

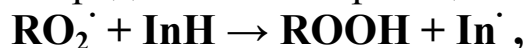
ются органические вещества гетероциклической структуры: поливинилпирролидон, антипирин, анальгин, изониазид, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, кофеин.

По механизму стабилизирующего действия все стабилизаторы можно разделить на несколько групп: **антиоксиданты, комплексообразователи, клатратообразователи, другие стабилизаторы.**

**Антиоксиданты**, являясь сильными восстановителями, обладают более высокой реакционной активностью по отношению к кислороду, чем лекарственные вещества. Окисляясь сами, антиоксиданты предохраняют лекарства от окисления. В качестве антиоксидантов используют натрия гидросульфат, ромалит, аскорбиновую кислоту, тиомочевину и др.

Механизм стабилизирующего действия различных антиоксидантов весьма сложен и не во всех случаях одинаков, что обусловлено не только природой антиоксидантов и лекарственных веществ, но и наличием в растворах микропримесей тяжёлых металлов, действием света и тепла, содержанием кислорода и др.

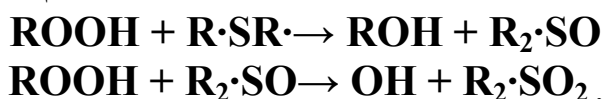
В фармацевтической практике ингибиторы, прерывающие цепную реакцию, не применяются, так как они эффективны только при отсутствии кислорода. Как правило, используются антиоксиданты, замедляющие окисление, препятствующие образованию активных радикалов из гидропероксидов. К наиболее эффективным средствам этой группы относятся фенолы, аминифенолы, анилин и др., они реагируют с пероксидными радикалами по реакции:



где InH – антиоксидант с подвижным атомом водорода;

In· – малоактивный радикал антиоксиданта.

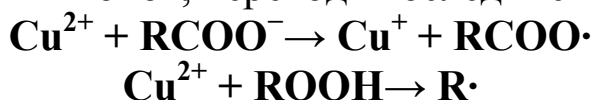
Эффективными антиоксидантами являются вещества, разрушающие гидропероксиды. Они не останавливают процесс окисления, но, снижая скорость разветвления цепей, замедляют окислительный процесс. Это соли кислоты сернистой, а также органические соединения серы. Реакция протекает по следующей схеме:



Стабилизирующее действие некоторых антиоксидантов заключается в том, что они обладают большей интенсивностью окислительно-восстановительных процессов (низкий редокс-потенциал) и поэтому окисляются быстрее, чем лекарственные вещества, связывая кислород в растворе и в воздушном пространстве над ним. В качестве антиоксидантов для стабилизации легкоокисляющихся веществ могут использоваться вещества с более низкими редокс-потенциалами. Например, редокс-потенциал натрия сульфита равен 0,19, а кислоты аскорбиновой – 0,34. Поэтому натрия сульфит может использоваться для стабилизации кислоты аскорбиновой, а последняя сама может использоваться как антиоксидант для веществ с меньшей способностью к окислению.

Известно, что окислительно-восстановительные процессы усиливаются под влиянием ряда таких факторов, как присутствие ионов тяжёлых металлов, значение рН, количество кислорода, температура и др.

Большое влияние на процесс окисления лекарственных веществ оказывает присутствие следов тяжёлых металлов ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и др.), которые являются катализаторами процессов окисления. Ионы тяжёлых металлов, участвуя в цепной окислительно-восстановительной реакции, способны отрывать электроны от присутствующих вместе с ними в растворах различных ионов, переводя последние в радикалы:



Образовавшийся радикал может реагировать с кислородом с образованием пероксидного радикала, который далее будет участвовать в цепной реакции по разобранной ранее схеме. Частично восстановленный при этом ион тяжёлого металла может легко окисляться кислородом в первоначальную форму, после чего процесс повторяется:

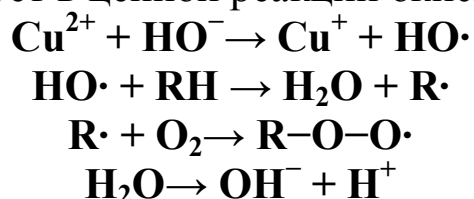


Для получения стабильных растворов легко окисляющихся веществ необходимо избавиться от следов ионов тяжёлых металлов. Для этого используют комплексоны: ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота, трилон Б – динатрие-

вая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты. Общим свойством комплексонов является способность образовывать прочные внутрикомплексные водорастворимые соединения с большим числом катионов, в том числе и тяжёлых металлов. Механизм стабилизирующего действия комплексонов связан с переводом имеющихся в растворе лекарственных веществ следов катионов тяжёлых металлов, способных катализировать окислительные процессы, в комплексные, практически недиссоциируемые соединения, неактивные по отношению к гидроперекиси.

**Комплексоны являются косвенными антиоксидантами.**

Скорость реакции окисления в значительной степени зависит от значения рН раствора, поскольку ионы гидроксила могут оказывать каталитическое действие на процесс окисления. Это объясняется тем, что ион гидроксила под влиянием следов тяжёлых металлов может превращаться в радикал, который затем участвует в цепной реакции окисления:



Поэтому для замедления процессов окисления во многие растворы легко окисляющихся веществ (для создания оптимальных границ рН) добавляют кислоту хлороводородную или буферные смеси. Например, к раствору викасола, кроме антиоксиданта, добавляют кислоту хлороводородную; к растворам аминозина – кислоту аскорбиновую, которая является одновременно и антиоксидантом, и создаёт необходимые значения рН.

Для стабилизации легкоокисляющихся веществ предложено использовать ВМС. В среде этих веществ замедляется окисление и другие реакции. Объясняется это проникновением низкомолекулярных лекарственных веществ внутрь молекул высокополимера, что обуславливает уменьшение их реакционной способности.

**Комплексообразователи** – это различные химические вещества, которые связывают примеси ионов металлов, ката-

лизирующих окислительно-восстановительные реакции. Образующиеся комплексы практически не диссоциируют на ионы. В качестве комплексообразователей наиболее часто применяют производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, дигидроксиэтилглицин, инозитфосфорную, лимонную и винную кислоты. С их помощью стабилизируют растворы производных салициловой кислоты, фенотиазина, кислоты изоникотиновой, адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков, витаминов, рентгеноконтрастных и других лекарственных препаратов.

**Клатратообразователи** образуют соединения включения вследствие внедрения молекул одного вещества в полости, имеющиеся в кристаллической решётке другого вещества. Для выполнения функции «хозяина» наиболее пригодны мочевины, тиомочевина, циклодекстрины, холевые кислоты, оксифлавоны, целлюлоза и другие вещества, внутренний диаметр молекул у которых 5–10 нм и более. Наиболее перспективны такие клатратообразователи, как циклодекстрины, представляющие собой продукты ферментного расщепления крахмала.

### **Антимикробная стабилизация**

Важная роль в пролонгировании сроков годности лекарств принадлежит антимикробной стабильности. Ряд лекарственных веществ и особенно лекарственных форм служат хорошей средой для развития микроорганизмов, среди которых могут быть не только сапрофиты, но и патогенные микроорганизмы. Микробному загрязнению способствуют вспомогательные вещества (крахмал, сахара и др.). В общей номенклатуре лекарственных средств около 82 % выпускаются для неинъекционного введения, в том числе 65 % из них для приёма внутрь. Они не стерилизуются, не имеют фармакопейных требований по стерильности и готовятся в условиях, не гарантирующих микробиологическую чистоту.

Микроорганизмы, в том числе и патогенные, могут быть внесены в лекарственные средства с сырьём, технологической водой, во время фасовки, упаковки, при перевозке, хранении, применении и т. д. Проблема микробной загрязнённости возникла после того, как в целом ряде стран в результате

перорального приёма лекарств появились случаи лекарственной инфекции у больных, в том числе и сальмонеллёзом. В препаратах также были обнаружены ряд энтеробактерий, стафилококков, споровых палочек, дрожжевых и плесневых грибов, причём число микроорганизмов в 1 г (1 мл) достигало нескольких десятков миллионов. Поэтому ВОЗ и Международная федерация фармацевтов (МФФ) установили нормы, ограничивающие микробную загрязненность нестерильных готовых лекарственных средств. В 1 г (1 мл) нестерильных препаратов, применяемых внутрь, допускается не более 1000 сапрофитных бактерий и 100 плесневых и дрожжевых грибов. Должны полностью отсутствовать бактерии семейств *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staph. aureus*. Разработаны схемы и методы определения микробной загрязненности нестерильных лекарств. Эти нормы и методы включены в Компедиум медикаменторум и в фармакопеи большинства стран мира.

Предотвратить микробное загрязнение можно, соблюдая асептические условия приготовления лекарств, проводя стерилизацию или сочетая тот и другой способ. Имеются также различные технологические приёмы, в частности герметизация одноразовых доз предварительно простерилизованных лекарств. Развитие микрофлоры можно приостановить с помощью консервантов – веществ, оказывающих бактериостатическое и бактерицидное действие. В качестве консервантов используют неорганические соединения (борную кислоту, соли тяжёлых металлов, пероксид водорода), органические соединения (фенолы, этиловый спирт, бензойную кислоту и др.). Пользуясь консервантами, всегда следует иметь в виду, что некоторые из них являются токсичными веществами или обладают аллергическим, канцерогенным, мутагенным действием. Поэтому следует строго контролировать концентрацию консервантов.

#### **6.4. Сроки годности лекарственных веществ. Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств**

Стабильность лекарственного средства обуславливают сроки его годности. В ГФ X были указаны сроки годности только для некоторых препаратов, например, эфира для наркоза и хлороформа для наркоза. В последние годы установление срока годности является непременным условием разработки ФС.

Первоначальный срок годности определяет организация-разработчик при подготовке ФС. С этой целью изучают стабильность лекарственного средства с использованием химических и физико-химических методов, указанных в общих статьях ГФ XI,

В течение многих лет для определения стабильности лекарств использовался так называемый классический метод. Сущность его заключается в том, что лекарственное средство в течение периода, отводимого на его реализацию (обычно 2–5 лет), хранят при комнатной температуре. Через определённые промежутки времени оценивают его качество. Основной недостаток этого метода – на эксперимент уходит несколько лет. В настоящее время используются методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств.

**Методы ускоренного хранения** (старения) позволяют за **15-115** дней при 40–70<sup>0</sup>С установить сроки хранения препаратов, которые, как правило, совпадают с результатами, полученными при хранении лекарственных веществ при комнатной температуре в течение 3–5 лет.

Для эксперимента используют ультратермостаты, климатические камеры, термошкафы, позволяющие поддерживать температуру на заданном уровне с точностью  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$  до  $1^{\circ}\text{C}$ . При повышении температуры ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы. Зависимость скорости реакции от температуры лежит в основе ускоренных методов старения и определяется правилом Вант-Гоффа либо уравнением Аррениуса.

Наиболее простая методика определения сроков годности лекарственных веществ и их форм изотермическим методом основана на использовании правила **Вант-Гоффа**: при

**повышении температуры на 10<sup>0</sup>С скорость химической реакции возрастает в 2-4 раза.**

Срок годности (С) при температуре хранения (Т<sub>хр</sub>) связан с экспериментальным сроком годности (С<sub>э</sub>) при повышенной температуре экспериментального хранения (Т<sub>э</sub>) следующей приближенной зависимостью  $C = K \times C_{э}$ , где **К** – коэффициент соответствия:  $K = A^{(T_{э} - T_{хр}/10)}$ .

Из правила Вант-Гоффа температурный коэффициент скорости химической реакции (**А**) при увеличении температуры на 10<sup>0</sup> С равен 2. Для вычисления срока годности (С) экспериментальный срок хранения (С<sub>э</sub>), выраженный в сутках, умножают на коэффициент соответствия. Обычно при этом Т<sub>хр</sub> принимают равной 20<sup>0</sup>С.

Изучение образцов лекарственных средств с целью установления сроков их годности ведётся в таре и упаковке, указанных в НД, а для новых лекарственных средств – в таре и упаковке, рекомендованных организацией-разработчиком.

Наиболее высокая температура экспериментального хранения не должна превышать пределов, за которыми происходят изменения агрегатного состояния лекарственного средства или разрушение упаковочного материала. Исходя из указанного, для экспериментального хранения индивидуальных веществ, таблеток, инъекционных растворов рекомендуют предельную температуру в 60<sup>0</sup>С. При этом воздействие света на испытуемые образцы должно быть исключено.

Определение сроков годности лекарственного средства методом «ускоренного старения» проводят на трёх его сериях. Наблюдения за качеством образцов должно проводиться по показателям, предусмотренным требованиями НД. В тех случаях, когда методы испытаний, предусмотренные в НД, не позволяют зафиксировать изменения качества лекарственного средства в процессе экспериментального хранения, целесообразно проведение дополнительных исследований, например, применение ТСХ, УФ-ИК-спектроскопии.

Показатели качества лекарственных средств в процессе «ускоренного старения» определяют через промежутки времени, эквивалентные 6 месяцам хранения при обычных для данного препарата условиях. Так, если (Т<sub>э</sub> – Т<sub>хр</sub>)=40<sup>0</sup>С, то периодич-



ность контроля показателя качества составляет 11,5 суток, а если разность температур равна  $30^{\circ}\text{C}$ , то периодичность контроля оставляет 23 суток, что эквивалентно 6 месяцам хранения при обычных условиях. Так, если  $T_3=60^{\circ}$ , а  $K=16$ , то срок годности  $C=16*11,5*6=1104$  суток, или разделив на 365 дней, получим 3 года 9 суток.

Началом экспериментального хранения считается момент помещения лекарственного средства в термостат, а окончанием либо завершение эксперимента, либо тот момент, когда лекарственное средство перестаёт удовлетворять требованиям НД.

При исследовании стабильности лекарственной формы изучают не только устойчивость основного вещества, но и его совместимость с компонентами, входящими в состав лекарственной формы. Устанавливают оптимальные требования к таре, упаковке, условиям хранения лекарственного средства, а также необходимые ограничения по температурному режиму хранения. На основании полученных экспериментальных данных определяют первоначальный срок годности с указанием требуемых условий хранения, вида упаковки, транспортировки и включают эти данные в проект ВФС.

При подготовке серийного производства нового лекарственного средства в процессе разработки опытно-промышленного регламента продолжают исследования по изучению стабильности лекарственных средств. Берут образцы пяти промышленных серий и систематически повторяют необходимые анализы в течение пяти лет. Перед закладкой на хранение исследуемые лекарственные средства подвергаются полной проверке в объёме требований действующей НТД. При последующих проверках показатели, которые не могут измениться во время хранения, не определяют (например, содержание примесей сульфатов, хлоридов и т.д.) Образцы изучаемых лекарственных средств, заложенные на хранение, затем подвергают проверке: при сроке годности по ВФС до 1 года – через каждые 3 месяца; при сроке годности до 3 лет – через каждые 6 месяцев; при сроке годности выше трёх лет – через каждые 12 месяцев. Образцы изучаемых лекарственных

средств должны храниться посерийно в специальном помещении при строгом соблюдении определённых условий, которые должны соответствовать требованиям ВФС. Температуру и влажность контролируют термографами и гигрографами или определяют с помощью термометра со шкалой от -50 до +50<sup>0</sup>С. Освещённость замеряют люксометром один раз в неделю. На основании полученных данных промышленное предприятие, изучающее стабильность лекарственного средства, делает выводы и предложения, обоснованные аналитическими данными. Эти предложения должны быть оформлены в виде ведомости изменения к действующей ФС, которая направляется на утверждение в установленном порядке.

В настоящее время для большинства лекарственных веществ сроки годности установлены и опубликованы в специальном официальном сборнике Фармакопейного комитета.

Практически неограничен или не менее 10 лет срок годности большинства неорганических лекарственных веществ. Исключение составляют только натрия нитрит (3 года), натрия иодид (1 год). Сроки годности синтетических лекарственных веществ находятся в зависимости от химической структуры и составляют, например, для амидов сульфокислот, амидированных производных угольной кислоты, производных пиридина и хинолина от 3 до 5 лет, для производных акридина, некоторых производных пиразолона (антипирина, амидопирина), анестезина – 10 лет. Производные барбитуровой кислоты (барбитал, фенобарбитал) можно хранить 10 лет, а их натриевые соли – только 2–3 года. Препараты алкалоидов имеют сроки годности от 1,5 до 8 лет, гормоны – от 3 до 10 лет, антибиотики – от 1 до 5 лет, витамины – 1–3 года.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. – М.: Медицина, 1971.– 240 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Ч. I. Общая фармацевтическая химия: учеб. для фарм. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высшая школа. 1993. – 432 с.
3. Гаммель И.В., Тенцова А.И. Исследование физико-химических свойств и специфической активности осет-

- рово-лососевого жира вит'ойл в мягких желатиновых капсулах // Фармация. – 1997. – № 6. – С. 15–18.
4. Иноземцева Н.В., Кондратьева Т.С., Вергазова С.Ю., Денисова Т.В. Стабильность глазных капель ортофена в полиэтиленовых тубик-капельницах // Фармация. – 1998. – № 2. – С. 25–26.
  5. Приказ МЗ РФ №377 от 13.11.1996 «Инструкция по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения».

## **Глава 7. ФАЛЬСИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### **Программные вопросы**

1. Обеспечение качества лекарственных средств.
2. Определение и виды фальсифицированной фармацевтической продукции.
3. Основные причины, способствующие фальсификации лекарственных средств.
4. Меры, препятствующие поступлению на фармрынок фальсифицированных препаратов.
5. Методы скрининговой оценки лекарственных средств.
6. Борьба с фальсифицированными медикаментами.

#### **7.1. Обеспечение качества лекарственных средств**

Обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) является важной медико-социальной и экономической проблемой, требующей учета влияния целого комплекса разнообразных факторов на всех этапах продвижения ЛС – от их создания до поступления к непосредственному потребителю. Для защиты прав и интересов потребителей и проведения единой государственной политики в области обеспечения населения высококачественными и безопасными ЛС ещё в декабре 1998 г. на территории Российской Федерации введена в действие Система сертификации лекарственных средств, разработанная МЗ РФ и утвержденная Госстандартом России. В соответствии с п. 1 «Правил проведения сертификации» введен в действие сертификат соответствия лекарственного средства единого образца, который выдается органами по сертификации на заявителя. Каждое лекарственное средство в торговой сети должно иметь такой сертификат.

С целью защиты потребителей от возможного попадания в аптечную сеть фальсифицированных, опасных для здоровья населения лекарственных средств в соответствии с п.12

«Правил проведения сертификации» местные органы по сертификации лекарственных средств проводят идентификацию лекарственного средства сертификату соответствия, т.е. проверяют качество поступивших препаратов перед запуском в торговые точки по показателям «описание», «упаковка», «маркировка».

В большинстве стран мира качество лекарств находится под непосредственным контролем государственных органов. Так, например, в США весьма жесткий контроль осуществляет Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств – Food Drug Administration (FDA). В последние годы стали разрабатываться более действенные меры, гарантирующие качество ЛС, имеющие обращение на мировом фармацевтическом рынке. Консолидация ресурсов и совместно предпринимаемые усилия позволили сформировать достаточно эффективную концепцию обеспечения качества ЛС.

Однако в конце XX столетия мировое сообщество столкнулось с очень серьезной и сложной проблемой – массовым проникновением на фармацевтический рынок **фальсифицированных** ЛС. Не стала исключением в этом плане и Россия. Так только в течение четырех лет (1999–2002 гг.) контрольными органами на территории Российской Федерации было выявлено 218 случаев фальсифицированных лекарств, при этом их основное количество пришлось на 2000–2001 гг. Масштабы вреда здоровью, приносимого фальсификатами, трудно оценить, т. к. в настоящее время отсутствует мониторинг последствий приёма недоброкачественных препаратов на фоне влияния других факторов. В РФ известны случаи отравления фальшивой виагрой и даже аскорбиновой кислотой.

## **7.2. Определение и виды фальсифицированной фармацевтической продукции**

По определению ВОЗ, **фальсифицированным** является тот медикамент, который преднамеренно и обманным образом снабжен ложной маркировкой в отношении его подлинности и (или) источника.

Международная Федерация Ассоциаций Производителей Фармацевтической Продукции определяет **поддельные ЛС** как:

- произведенное лицом, отличным от подлинного производителя;
- являющееся точной имитацией оригинального препарата с правильным подбором активного компонента и дозировки;
- представленное в аналогичной лекарственной форме и в одинаково выглядящей упаковке;
- снабженное одинаковой информацией.

Фальсификация может относиться как к фирменным (торговое наименование), так и воспроизведенным препаратам (дженерикам).

Фальсифицированная продукция может включать в себя:

- Изделия с надлежащими ингредиентами.
- С неправильными ингредиентами.
- Без активных ингредиентов.
- С недостаточным количеством активного ингредиента.
- С поддельной упаковкой.

В настоящее время формулировка понятия фальсифицированного лекарства разработана МЗ РФ. Согласно ей, **«фальсифицированное лекарственное средство – это лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и/или производителе»**. Как видно, это определение близко к установке, данной ВОЗ, но в нем отсутствует правовой компонент: нет важного указания **«преднамеренно и обманным путем»**, без чего **фальсификация** может трактоваться как **брак**.

Применение фальсифицированных ЛС может стать причиной серьезных негативных последствий для здоровья и жизни человека, так как эта «продукция» не попадает под действие контрольных процедур и правил обеспечения качества, разработанных для легального обращения ЛС.

В настоящее время с проблемой проникновения на рынок фальсифицированных ЛС сталкиваются страны с различным уровнем развития экономики – как промышленно развитые, так и развивающиеся. В России подделки ЛС стали активно

выявляться совсем недавно – после создания региональной сети контрольно-аналитических лабораторий. Эксперты ВОЗ считают, что главным стимулом всплеска лекарственных фальсификаций в наше время стал «бесконтрольный количественный рост фармацевтической промышленности». Чем больше развивается фармрынок, тем больше на нем паразитируют.

Основными предпосылками появления фальсификата того или иного средства являются:

- 1) большой спрос на препарат;
- 2) относительная дешевизна его производства;
- 3) популярность препарата у населения и частое назначение его врачом.

По данным ВОЗ, чаще всего фальсифицируются дорогостоящие ЛС, в том числе антибиотики системного действия (более 46 % общего числа); средства, используемые для лечения желудочно-кишечного тракта (7,5 %); кортикостероиды, применяемые в дерматологической практике (7 %) и др. Среди общего числа выявленных серий фальсифицированных ЛС более 60 % приходилось на отечественные препараты. Установлены случаи подделки лекарств, выпускаемых предприятиями, расположенными на территории России: ОАО «Красфарма», ОАО «Ай Си Эн Томскхимфарм» (в настоящее время «Фармстандарт-Томскхимфарм»), ОАО «Биосинтез», ФГП «Мосхимфармпрепараты», ОАО «Фармадон» и др. В частности, были обнаружены поддельные таблетки преднизолона, нистатина, раствор мирамистина, таблетки «Пенталгин» и др. Выявлены также многочисленные случаи фальсификации продукции зарубежных: фирм «Шеринг Плау», «Плива», «Эгис», «Эбеве», «КРКА», «Берлин-Хеми», «Польфа», «Хехст Мэрион Руссель» и др. Например, нередки случаи фальсификации хорошо известных и пользующихся большим спросом на российском фармацевтическом рынке зарубежных ЛС: капсул суммамеда, раствора церебролизина для инъекций, таблеток супрастина, мази «Лоринден» и т.д. (см. Приложение).

Для России фальсификация ЛС – относительно новая проблема. Первый случай фальсификации, в частности рео-

полиглюкина 400 мл, был официально зарегистрирован в 1997 г. После того как по настоянию Минздрава РФ в России стало расти число контрольных лабораторий, подделки стали обнаруживать почти каждую неделю. В нашей стране эту работу проводят как подразделения КРС при проведении контроля качества и сертификации ЛС, так и фирмы и предприятия-производители. Следует отметить, что с ростом числа случаев подделки ЛС предприятия-производители активизировали свои усилия в этом направлении. Так, если в 1998 г. практически все установленные случаи фальсификации были выявлены контрольными лабораториями, то в 1999 г. около 70 % – фирмами и заводами-изготовителями. До 2003 г. в России существовали и успешно работали 150 контрольных лабораторий и 60 органов по сертификации ЛС, а в настоящее время в РФ функционирует только 8 органов по сертификации (в Москве – 3, в Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Казани, Новосибирске, Хабаровске). Информация о выявленных случаях фальсификации немедленно передается в Минздрав РФ, а оттуда по электронной почте направляется во все регионы России.

Как показали результаты анализа, чаще всего фальсифицированные ЛС выявляются при выборочном контроле их качества на соответствие требованиям нормативных документов по таким показателям, как «описание», «подлинность», «количественное содержание». Так, более чем в 50 % случаев факт подделки устанавливается по отсутствию активного компонента, в 11 % случаев – по несоответствию количественного содержания действующих веществ, а в 10 % случаев – по наличию другого действующего вещества. В последнее время в России стали обнаруживаться все более изощренные способы подделки ЛС. Например, на упаковках указывается серия не только легально выпущенного, но и уже официально прошедшего процедуру сертификации лекарственного препарата. Фальсифицированные ЛС, как правило, реализуются по ценам значительно ниже отпускных цен предприятия-производителя.

В настоящее время фальсификация ЛС является проблемой международного масштаба и становится все более серь-



ёзной. Сложившаяся на фармацевтическом рынке России ситуация с контрафактными препаратами является логическим продолжением подделки продуктов питания, аудио- и видеопродукции, одежды. Поэтому в разработке мер противодействия принимают участие различные международные организации. Особенно активно в этом направлении действует Всемирная Организация Здравоохранения. Первые данные о фактах фальсификации лекарств поступили в ВОЗ ещё в 1982 г.

Эксперты ВОЗ выделили несколько разновидностей фальсификации ЛС:

- продукция, не содержащая ни одного из указанных на этикетке активных ингредиентов;
- продукция, содержащая иные активные ингредиенты, чем те, которые указаны на этикетке;
- продукция, содержащая активные ингредиенты, источник происхождения которых отличается от указанных на этикетке;
- продукция, содержащая иную дозировку ингредиентов, чем указано на этикетке;
- продукция, содержащая иные примеси (или иное их количество), чем указано на этикетке.

Анализ сообщений о **контрафактных (фальсифицированных)** продуктах, проведенный ВОЗ, показал, что около 60 % фальсификатов вообще не содержали активного вещества, 19 % – содержали неправильное количество его, 16 % – включали активные вещества, отличные от таковых, указанных в маркировке. По данным британской консалтинговой фирмы Reconnaissance International, более половины всех фальсифицированных ЛС не содержат активных веществ или содержат не те активные ингредиенты, которые указаны в маркировке, около 10 % – содержат загрязняющие или токсические вещества.

В мае 2002 г. было подсчитано, что фальсифицированные лекарства составляют примерно 6–8 % мирового торгового оборота (21–28 млрд. долл. США в год). При этом темпы роста фальсификатов не замедляются. Около 70 % сообщений о фальсифицированных препаратах получены из разви-

вающихся стран, в первую очередь из Африки. Примерно 25 % производились в экономически развитых странах, 65 % – в развивающихся, а источники происхождения 10 % фальсификатов определить не удалось. В России ситуация с поддельными лекарствами в настоящее время является очень серьёзной. По сообщению спикера Госдумы РФ (26.04 2007) на фальсифицированные препараты приходится «десятки процентов от общего объёма рынка». Количество выявленных и изъятых из обращения фальсифицированных ЛС в 2007 г. составило 58 наименований 146 серий. По данным Росздравнадзора доля контрафактных зарубежных ЛС увеличилась на 7 % по сравнению с 2006 г. и составила 94 % от общего числа серий, признанных фальсифицированными. Подделки российских препаратов составили 6 % (в 2006 г. – 1 %).

Учитывая социальную важность указанной проблемы, с 1995 г. началась реализация специального проекта ВОЗ, который предусматривает оказание содействия государствам по выявлению фальсифицированных ЛС и разработке мер борьбы с этим негативным влиянием. В рамках данного проекта проведено два исследования, создано бюро связи по борьбе с фальсифицированными ЛС, организованы рабочий семинар для сотрудников таможенных служб и специалистов в сфере обращения ЛС и типовые курсы подготовки фармацевтических инспекторов по выявлению фальсифицированных ЛС.

На I Всемирном форуме по борьбе с контрафакцией в фармации было высказано мнение, что проблема фальсификации ЛС более обширна, чем принято считать на данный момент, а риск, связанный с использованием контрафактных препаратов в развивающихся странах, гораздо выше риска, обусловленного СПИДом и малярией вместе взятыми. В качестве иллюстрации указанного положения приведены отдельные примеры (табл. 1).

### Последствия применения фальсифицированных препаратов

Страна, год	Пример фальсификации
Бразилия, 1998	Не менее 200 нежелательных беременностей стали следствием применения фальсификатов
Кампучия, 2000	Фальсифицированные противомаларийные средства явились причиной смерти не менее 30 детей
Китай, 2001	Более 100 тыс. жителей умерли в течение года от фальсифицированных лекарств

### 7.3. Основные причины, способствующие фальсификации лекарственных средств

С учетом результатов анализа современной ситуации в области качества лекарств ВОЗ определила следующие основные причины, способствующие фальсификации:

- неадекватность законодательной базы по регламентации ЛС;
- недостаточно эффективное применение действующего законодательства;
- отсутствие законодательного органа по регламентации ЛС (ОРЛС) или недостаточность его полномочий, финансовых и кадровых ресурсов;
- неадекватность мер наказания за нарушение законодательства в сфере обращения ЛС;
- чрезмерная многоэтапность схемы продвижения ЛС на фармацевтическом рынке, в том числе наличие большого количества посредников;
- неадекватно высокие цены на ЛС;
- неэффективное сотрудничество между национальными ОРЛС, полицией, таможенными службами и судебными органами;
- возможность совершенствования нелегального производства ЛС (доступность современного оборудования, в том числе полиграфического).

По заключению ВОЗ, распространенность поддельных ЛС более выражена в тех странах, где **производство, транспортировка и продажа лекарств «регулируются слабее, а правоприменение осуществляется в недостаточной степени».**

#### **7.4. Меры, препятствующие поступлению на фармрынок фальсифицированных препаратов**

Разнообразие причин, способствующих фальсификации ЛС, требует проведения комплексных мер по выявлению и предотвращению их поступления в обращение. Среди них можно назвать следующие:

- изменение нормативно-правовой базы путем введения административной и уголовной ответственности за участие в обращении фальсифицированных ЛС;
- ужесточение лицензионных требований к производителям лекарственных средств, предприятиям оптовой торговли и аптечным учреждениям;
- изменение существующей государственной системы контроля качества и сертификации ЛС;
- разработка и внедрение системы срочного оповещения потребителей о выявленных и изъятых из аптечной сети фальсифицированных ЛС (стоп-листы);
- улучшение координации деятельности всех заинтересованных ведомств;
- активизация международного информационного сотрудничества в области контроля качества ЛС и борьбы с обращением фальсифицированных ЛС.

С целью защиты от контрафакции предложена **электромагнитная маркировка**, которую можно видеть при сканировании упаковки. Она вставляется между пластиковым слоем и фольгой в блистерной упаковке или в крышку флаконов. К другим предлагаемым мерам относятся невидимые чернила, **голограммы с маркировкой лекарств, нанесение скрытых знаков на продукцию.**

В последнее время в США в управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и ЛС (FDA) рассматриваются три основных направления защиты лекарств от подделок:

1. Использование **штрих-кодов**, которые будут наноситься не на упаковки лекарств, а на сами таблетки.

2. Применение **водяных знаков** и многослойных защитных голограмм.

3. Введение в структуру лекарственных средств **специальных меток на основе ДНК**, в которых будет кодироваться название фирмы-производителя, название лекарственного препарата и номер партии.

Для борьбы с контрафакцией вводятся более жесткие требования к сопроводительной документации на ЛС, позволяющие подробно проследить весь путь препарата от производителя до потребителя, а также повышается степень юридической ответственности. Кроме того, предлагаются более строгие экспортные процедуры.

В настоящее время создаются национальные и международные организации, деятельность которых направлена на выявление фальсифицированной фармацевтической продукции и борьбу с нею. В их задачи входят обмен информацией по препаратам ненадлежащего качества, обучение инспекторов на национальном или региональном уровнях, тестирование образцов продукции, уже поступившей на рынок, создание региональных референс-лабораторий, формирование системы оповещений о фальсифицированных препаратах.

С этой целью в Европе 15 фармацевтических компаний вошли в состав Института фармацевтической безопасности, в функции которого входят отслеживание продукции, производимой компаниями-участницами, предупреждение аптек о проблемных препаратах, выпуск пресс-релизов. В Институте ежедневно анализируются данные, поступающие из 143 электронных баз со всего мира, а также опубликованные в медицинской, юридической и коммерческой периодике, и информация, размещенная на сайтах Интернета.

С учетом сложившейся ситуации меняются цели, задачи и формы проведения контроля качества ЛС, что в первую очередь обусловлено необходимостью проверки большого количества образцов при сравнительно высокой стоимости фармакопейных анализов. Для установления баланса между необходимостью увеличения частоты и масштабов проверок,

с одной стороны, и сдерживанием роста издержек, с другой, ВОЗ рекомендует шире использовать упрощенные тесты (методы скрининговой оценки). Они не заменяют фармакопейные или другие законно принятые методы проверки, но позволяют достаточно быстро и с меньшими затратами выявлять фальсифицированные ЛС. При этом необходимо помнить, что издержки, связанные с применением скрининговой оценки для выявления подделок, следует соотносить с более серьезными потерями, которые могут иметь место в результате неэффективного лечения, вредного воздействия фальсифицированных ЛС, а возможно, даже гибели больного.

### **7.5. Методы скрининговой оценки лекарственных препаратов**

Методы скрининговой оценки должны быть достаточно чувствительными и специфичными, обеспечивающими объективность и достоверность получаемых результатов, в частности, идентификации активного вещества ЛС. Такими методами считаются:

- а) визуальный контроль;
- б) упрощенные (базовые) тесты;
- в) тонкослойная хроматография (ТСХ).

Первым шагом в выявлении потенциальной подделки должен стать тщательный **визуальный контроль** внешнего вида ЛС (упаковки, этикетки, маркировки и пр.). При этом желательно сравнивать анализируемый препарат с образцом подлинного ЛС. Обнаруженные отличия являются сигналом о возможной фальсификации.

**Упрощенные (базовые) тесты** разработаны для большинства активных действующих веществ препаратов, входящих в перечень жизненно важных ЛС. Как известно, цветные реакции и реакции осаждения, характерные для определенных функциональных групп молекулы того или иного вещества, являются достаточно специфичными для подтверждения подлинности большинства фармацевтических субстанций. Однако эти тесты не могут быть использованы для идентификации субстанций со сходной структурой. Кроме того, некоторые вспомогательные вещества могут имитировать цветную реакцию или влиять на ее результат. В этих

случаях только использование таких методов как ВЭЖХ, ГЖХ, ИК-спектроскопия, позволяет выявить грамотно сделанные подделки. Например, методом обращено-фазовой ВЭЖХ удалось установить, что в таблетках «Кладид» кларитромицин заменён более дешёвым аналогом – эритромицином.

**Тонкослойная хроматография** считается более точным и специфичным методом. В определенной степени ТСХ является также и количественным методом, что особенно важно при выявлении фальсифицированного ЛС, содержащего активные вещества в количествах, не соответствующих указанным на этикетке. ТСХ может быть использована для идентификации и количественного определения как основных ингредиентов, так и посторонних примесей. ВОЗ обращает внимание национальных ОРЛС на то, что в фальсифицированные ЛС нередко включают небольшие количества подлинных субстанций и тем самым пытаются «блокировать» процесс выявления подделки. В таких случаях предпочтительней использовать ТСХ, поскольку этот метод может дать информацию о количественном содержании активного ингредиента, а также о присутствии в готовом ЛС посторонних примесей.

В последнее время группой авторов под руководством акад. РАМН А.П. Арзамасцева (2003) было разработано практическое руководство по экспресс-анализу фторхинолонов и цефалоспоринов с целью выявления фальсифицированных ЛС указанных двух групп антибиотиков. В основу рекомендуемых способов обнаружения фальсификатов положено сочетание методик ТСХ и простых качественных химических реакций, позволяющее с достаточной степенью достоверности подтвердить наличие или доказать отсутствие в ЛС указанного на упаковке действующего вещества.

В последние годы рекомендован тестовый набор «Сорбполимер-Минилаб», который существенно упрощает проведение экспресс-анализа, так как оборудование и пластины являются отечественного производства и предусмотрено обеспечение образцами сравнения, необходимыми для проведения предписанных испытаний.

Производство подделок развито не только в сфере самих препаратов, но и сопроводительных документов, начиная от протокола анализа до сертификатов. Последнее, как правило, случается с сертификатами, выданными на другой препарат, на другую фирму и с совершенно другим протоколом анализа. Бывает и по-другому – лекарство настоящее, а документы поддельные. В Минздрав России поступает большое количество сообщений от органов по сертификации субъектов РФ о выявлении фальсифицированных сертификатов соответствия, которые должны подтвердить качество лекарств. В связи с этим становится актуальной проблема контроля за достоверностью сертификатов.

В настоящее время согласно постановлению Правительства РФ № 55 от 19.01.1998 г., разрешается при продаже лекарственного средства доводить до сведения покупателя информацию об их качестве путем внесения данных в товарно-сопроводительные документы без предъявления сертификата соответствия на реализуемую партию лекарств. Это, безусловно, затрудняет проверку наличия и подлинности документов и не позволяет своевременно выявить организацию, «выбросившую» на рынок фальсифицированный экстракт.

Учитывая сложившуюся ситуацию, Минздрав России подготовил проект изменения постановления Правительства РФ № 55. Суть изменения заключается в том, что информация о качестве реализуемого лекарства может быть доведена до потребителя только посредством предоставления подлинника сертификата или органом по сертификации, выдавшим сертификат.

Одним из обязательных элементов противодействия фальсификации ЛС, по мнению ВОЗ, является разработка специального руководства для фармацевтических инспекторов по выявлению «подозрительных» ЛС. Это руководство должно содержать конкретный алгоритм действий, состоящий из следующих стандартных процедур:

- ознакомление с документацией;
- визуальный контроль;



- взятие образцов на анализ (объем, методы взятия проб, порядок их опечатывания и направления в контрольные лаборатории для полной проверки);
- регистрация проводимых анализов и действий;
- порядок наложения ареста на фальсифицированные ЛС, а при необходимости их уничтожение.

В настоящее время контролирующие органы Минздрава выявили десятки направлений поставок фальсифицированных ЛС, переправляемых в Россию, в основном через «серых» дилеров. Следы мошенников ведут в Чехию, Индию и Китай. Особенно часто стали появляться в России подделки польской и болгарской продукции. Наиболее предпочтительный для фальшивотаблетчиков таможенный путь лежит через Белоруссию. Там таможня заметно «мягче», чем в России. После того, как стали известны основные «караванные» пути фальсификаторов, поток фальсификата несколько уменьшился.

По данным журнала о российском рынке лекарств и медтехники «Ремедиум», изготовлением фальшивых ЛС занимаются те, кто хорошо знает рынок и основы фармацевтического производства. Как правило, это менеджеры фармацевтических фирм, долгие годы снабжавшие городские аптеки. Поэтому они не только хорошо знают спрос на ЛС и рынок в целом, но и обладают обширными связями среди заведующих аптек и провизоров. Появление в аптеке фальсификатов ЛС сегодня возможно в двух случаях – либо из-за некомпетентности заведующего аптекой, либо при его сговоре с дистрибьютором. Впрочем, может быть и третий случай – провизора можно легко ввести в заблуждение. Но при любых обстоятельствах при обнаружении в аптеке подделки ЛС с серийным номером, о котором предупреждал Минздрав, меры могут последовать самые суровые, вплоть до отзыва у аптеки и (или оптовика) лицензии. Однако часто поймать за руку поставщика фальсификата невозможно, так как все необходимые документы у него в полном порядке. В Минздраве советуют при выявлении фальсификата обязательно обращать внимание на дистрибьютора, который поставил этот экстракт, иногда это позволяет выявить поддельщика.

Простое решение проблемы защиты ЛС – это максимально короткая и прозрачная схема: производитель – дистрибьютор – аптека – потребитель. Для аптеки основной способ защиты потребителя – работа с добросовестными дистрибьютерами. Ведь аптека не обладает необходимой материально-технической базой для серьёзной проверки качества лекарств.

В соответствии с действующим законодательством РФ (Законами «О лекарственных средствах», «О лицензировании отдельных видов деятельности», «О сертификации продукции и услуг», Постановлением Госстандарта РФ № 2 от 03.01.2001 г. «Об утверждении и введении в действие правил сертификации лекарственных средств», иными ведомственными нормативными актами МЗ РФ, регламентирующими лицензирование деятельности, связанной с оборотом лекарственных средств) деятельность юридических лиц независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности, а также индивидуальных предпринимателей, ведущих хозяйственную деятельность без образования юридического лица, связанную с оборотом лекарственных средств (производство, изготовление, хранение, реализация и т. д.), подлежит лицензированию. При этом к реализации допускаются только ЛС, прошедшие государственную регистрацию. Кроме того, производимые ЛС должны соответствовать государственным стандартам (ФС, ВФС, ФСП) и иметь сертификат соответствия, подтверждающий надлежащее качество препарата, его эффективность при соблюдении условий хранения и безопасность для жизни и здоровья пациента. Указанные выше функции возложены на МЗ РФ.

Соблюдение технологии производства и изготовления ЛС является одним из основных условий действия сертификата соответствия и выданной лицензии. При установлении лицензирующим органом нарушений лицензионных требований действие лицензии может быть приостановлено, а на основании решения суда по иску того же органа, вступившего в законную силу, лицензия может быть аннулирована. Также ст. 238 УК РФ предусмотрена ответственность за выпуск и продажу товаров, выполнение работ либо оказание услуг, не

отвечающих требованиям безопасности жизни или здоровья потребителей, а равно и за неправомерную выдачу или использование официального документа, удостоверяющего соответствие указанных товаров, работ или услуг требованиям безопасности, если эти деяния повлекли по неосторожности причинение вреда здоровью человека. Субъектами ответственности являются руководители предприятий, изготавливающих товары, оказывающих услуги, а при неправомерной выдаче официального документа, подтверждающего соответствие товаров необходимым требованиям безопасности, субъектом преступления становится работник органа сертификации, в чью компетенцию входит выдача таких документов. В настоящее время наиболее действенным инструментом в борьбе с поддельными лекарствами должны стать меры по аннулированию в судебном порядке лицензий предприятий-нарушителей или приостановке срока их действия до устранения выявленных нарушений.

В разных странах характер и масштабы фальсификации ЛС, а также способствующие этому факторы различаются. Поэтому не может быть единых рекомендаций по решению этой проблемы. Каждая страна разрабатывает собственную стратегию, основанную на своей конкретной ситуации. За последние годы зарубежные страны накопили немалый опыт в борьбе с подделками. Однако механический перенос положительного зарубежного опыта борьбы с фальсификацией ЛС в условия российской действительности не представляется возможным, так как в нашей стране система лекарственного снабжения и организация контроля качества ЛС существенно отличаются от международной практики.

Так, к настоящему времени в России сложилась многоэтапная система продвижения ЛС, включающая неоправданно большое число оптовых структур (более 7000) что облегчает проникновение на фармацевтический рынок фальсифицированных ЛС. В то время как на Западе, число организаций, занимающихся оптовыми закупками и реализацией лекарств, исчисляются десятками: в Великобритании – 17, в Германии – 21, во Франции – 31.

Следует отметить, что в нашей стране предприятия, занятые производством и снабжением ЛС, работают в условиях многоукладности форм собственности и рыночных отношений недавно. В связи с этим пока не полностью определен порядок взаимодействия подразделений контрольно-разрешительной системы с правоохранительными органами, а также не сформирована адекватная нормативно-правовая база, регламентирующая мероприятия по противодействию проникновения на российский фармацевтический рынок фальсифицированных ЛС.

Учитывая сложность и социальную значимость проблемы, необходимо усилить взаимодействие контрольных органов федерального и регионального уровней с правоохранительными органами. Роль ФСБ и МВД должна быть расширена. Для успешной борьбы с распространением фальсифицированных ЛС должны быть внесены соответствующие дополнения в российское законодательство и уголовный кодекс.

Несмотря на имеющиеся объективные сложности, Минздравом России разрабатываются и проводятся мероприятия по противодействию фальсификации ЛС. Сведения о случаях выявления фальсифицированных ЛС и указания о принятии соответствующих мер оперативно направляются Минздравом России в адрес контролирующих органов субъектов Российской Федерации.

С целью повышения оперативности выявления фальсифицированных ЛС в аптечной сети органам исполнительной власти и органам управления здравоохранением субъектов РФ необходимо на подведомственной территории принять следующие меры:

- необходимо ввести уголовную ответственность за производство и сбыт поддельных лекарств;
- организовать оперативное доведение информации о выявленных фальсифицированных ЛС до всех предприятий оптовой и розничной реализации ЛС и ЛПУ;

- развивать в регионах хорошо оснащённые центры по контролю за качеством лекарств;
- обеспечить постоянный контроль над выполнением мер по изъятию недоброкачественных, в том числе фальсифицированных, ЛС из аптечных учреждений и ЛПУ;
- в случае выявления фальсифицированных ЛС организовать их уничтожение с учетом мер экологической безопасности;
- принять соответствующие санкции к организациям, реализующим фальсифицированные ЛС;
- о результатах проводимых проверок и принимаемых мерах регулярно сообщать в Минздрав России;
- организовать мониторинг цен на ЛС и в случае выявления значительного их снижения проводить дополнительный контроль качества ЛС. В случае невозможности проведения контроля направлять ЛС сомнительного качества для проверки в Институт государственного контроля НЦЭГК ЛС;
- провести разъяснительную работу с медицинскими работниками и населением о необходимости информирования органов управления здравоохранением обо всех случаях неэффективности ЛС.

#### **7.6. Борьба с фальсифицированными медикаментами**

В октябре 2001 г. Ассоциация международных фармацевтических производителей (AJPM) при содействии МЗ РФ, комитета Госдумы по охране здоровья и спорту, Коалиции по защите прав интеллектуальной собственности (CJPR), Международной коалиции по борьбе с контрафактной продукцией провела в Москве конференцию по проблеме поддельных медикаментов. Проведение столь представительного форума вызвано весьма тревожной ситуацией, сложившейся на российском фармацевтическом рынке, которая усугубляется в 2002–2003 гг., что отражено в табл. 2.

Таблица 2

**Случаи фальсификации медикаментов в 1997–2002 гг.**

Годы	1997	1998	1999	2000	2001	2002*
Количество наименований	1	6	15	42	49	23
Количество серий	1	9	29	105	101	43

- Данные за 2002 г. даны только за первые четыре месяца.

Как видно из таблицы, в РФ происходит неуклонное возрастание фальсифицированных лекарств: если в 1997 г. выявлено 1 наименование контрафактной продукции, то в 2000 г. имела место фальсификация 42 наименований ЛС, обнаруженная в 105 различных сериях, а только за 4 месяца 2002 г. обнаружена фальсификация 23 наименований из 43 серий. Доля поддельных лекарств на российском рынке составляет 12 %, а ущерб фармацевтических компаний превышает \$250 млн в год.

Учитывая сложившуюся ситуацию, был разработан план борьбы с распространением поддельных лекарств, включающий три стратегических направления:

1. Активная поддержка принятия поправок к существующему законодательству РФ, касающихся вопросов борьбы с контрафактной продукцией и защитой прав интеллектуальной собственности.
2. Повышение эффективности деятельности правоохранительных органов.
3. Развитие практического сотрудничества между государственными органами и участниками фармацевтического рынка.

**По первому направлению** наиболее важной является инициатива Правительства РФ и Государственной Думы по принятию конкретных положений законодательства в отно-

шении борьбы с фальсифицированными ЛС и изделиями медицинского назначения. Это необходимая мера, так как приказом Минздрава РФ № 309 от 06.08.2001 г. была создана комиссия по борьбе с обращением фальсифицированных лекарственных средств, в состав которой вошли специалисты из Минздрава, ФСБ, ГТК, МВД, Минпромнауки, Минюста, Генпрокуратуры России. Однако, как показала проверка выполнения указаний Минздрава РФ, для более эффективной борьбы с поддельными ЛС органы управления здравоохранением субъектов РФ должны усилить контроль над выполнением правил реализации ЛС предприятиями оптовой и розничной торговли, а также за порядком изъятия фальсифицированных ЛС из аптечной сети и ЛПУ.

Минздрав РФ подготовил проекты законодательных актов о внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «О лекарственных средствах», в Уголовный кодекс РФ и Кодекс РСФСР об административных правонарушениях. Работу по утверждению проекта Федерального закона в соответствующих правительственных органах возглавляет Межведомственная комиссия по борьбе с обращением фальсифицированных ЛС.

Предлагаемые изменения к Федеральному закону о лекарствах включают:

- более четкое определение фальсифицированного ЛС;
- новые положения, которые вносятся в главу VI (Производство и изготовление ЛС. Ввоз ЛС на территорию РФ.) и главу XI (Информация о ЛС. Реклама ЛС.) Закона «О лекарственных средствах», вводящие запрет на изготовление и рекламу фальсифицированных ЛС и пункт о физическом уничтожении подделок по решению суда;
- положение об ответственности за производство, изготовление, упаковку, маркировку, хранение, перевозку, приобретение с целью сбыта или сбыт фальсифицированных ЛС в крупных размерах.

Трудно переоценить значение предлагаемых изменений, так как по информации Минздрава РФ только за 4 месяца 2002 г. (январь–апрель) было выявлено 227 незаконных фармацевтических производств, временно прекращено действие 31 лицензии на производство ЛС и 3 лицензии отозваны. Кроме того, отсутствие в России официального юридического определения понятия «*фальсифицированное лекарственное средство*» тормозит эффективную борьбу с производителями контрафактных медикаментов.

**По второму направлению** наиболее важными мерами, предпринимаемыми для повышения эффективности деятельности правоохранительных органов, являются:

- создание новой фармацевтической инспекции;
- учреждение Реестра объектов интеллектуальной собственности государственного таможенного комитета РФ.

В декабре 2001 г. МЗ РФ учредило новое подразделение – фарминспекцию, которое работает в тесном взаимодействии с правоохранительными органами и федеральными министерствами для осуществления надзора за деятельностью по борьбе с фальсифицированными ЛС.

Важным достижением в борьбе с фальсифицированной продукцией, в том числе поддельными ЛС, является создание Государственным таможенным комитетом так называемых «белых списков» или Реестра объектов интеллектуальной собственности. Разработка Реестра является эффективным инструментом в борьбе с импортом фальсифицированной продукции и параллельным импортом. С 9 апреля 2002 г. поставки фирменных товаров, внесенных в список, считаются надежными и автоматически освобождаются от дополнительных таможенных процедур. В Реестр внесено около 150 товарных знаков, среди которых бренды крупнейших международных компаний. Однако в этих списках пока нет фармацевтических препаратов, поэтому АЈРМ проводит работу с международными и российскими фармацевтическими компаниями по регистрации их продукции в Государственном та-



моженном комитете для создания дополнительного защитного механизма от подделок.

**По третьему направлению** AJPM и CJPR объединили свои усилия с целью содействия скорейшему принятию законодательства по борьбе с фальсифицированной продукцией. AJPM активно поддерживает принятие более широкого определения фальсификации продукции, введение более строгих мер ответственности и положения о физическом уничтожении контрафактной продукции. В дополнение к этому CJPR также поддерживает инициативу внесения поправок в законодательство в сфере обращения ЛС и заключила соглашение с Конфедерацией обществ потребителей о принятии совместных мер по борьбе с фальсифицированными ЛС на российском рынке.

В последнее время произошли заметные события в сфере объединения усилий по предотвращению появления на рынке поддельных лекарств. К числу их относятся:

- создание общерегиональной фармацевтической лиги;
- создание союза профессиональных фармацевтических организаций;
- проведение заседаний круглого стола для обсуждения программ государственного и частного секторов по борьбе с фальсифицированными ЛС в России при поддержке AJPM и CJPR и Американской торговой палаты в России.

Участники круглого стола в апреле 2002 г. обсудили вопросы, касающиеся совместных программ государственного и частного секторов по борьбе с фальсифицированными ЛС в России, а также рассмотрели запланированные правительством мероприятия по борьбе с растущим числом случаев регистрации недобросовестных товарных знаков, распространением имитации упаковок, этикеток и названий продукции.

Фальсификация ЛС имеет место не только в России, но практически в любой стране, поэтому ВОЗ предложены рекомендации плана действий. В соответствии с ними каждая страна должна разработать комплексный план действий по

борьбе с фальсифицированными ЛС, охватывающий все заинтересованные стороны: правительство и его структуры, фармацевтическую промышленность, импортеров и дистрибьюторов лекарств, специалистов здравоохранения и их ассоциации, потребителей и соответствующие международные, региональные и неправительственные организации.

В плане действий необходимо предусмотреть следующие разделы:

1. Оценка характера и степени распространенности фальсифицированных лекарств. Изучение источников и путей распространения подделок.
2. Меры по укреплению национальной контрольно-разрешительной системы.
3. Оценка существующего фармацевтического законодательства с точки зрения его адекватности для предотвращения распространения фальсифицированных ЛС. При необходимости – конкретные действия по внесению исправлений и дополнений.
4. Действия по ужесточению законодательства, в том числе уголовного, позволяющие добиваться наказания лиц, виновных в подделках.
5. Действия по совершенствованию судебной системы для обеспечения приоритетного рассмотрения дел по фальсификации лекарств и вынесения адекватных приговоров виновным.
6. Меры по укреплению сотрудничества и взаимодействия на национальном, региональном, межрегиональном и международном уровнях.

Национальная контрольно-разрешительная система должна проводить мониторинг хода реализации плана действий и оценивать эффективность принимаемых мер. В этих целях рекомендуется разработать и использовать специальные показатели, характеризующие наличие или отсутствие необходимых положений в законодательстве, состояние лабораторной базы для анализа образцов, частоту использования сертификатов формата, рекомендованного ВОЗ для импортируемых медикаментов, и т.п. Кроме того, Минздрав России признает целесообразным привлечение медицинской

и фармацевтической общественности страны, а также средств массовой информации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Апазов А.Д., Румянцева И.П. Концепция обеспечения качества лекарственных средств // Медико-фармацевтический вестник. 1996. – № 4–5. – С. 3–9.
2. Арзамасцев А.П. Фальсифицированные лекарства прорываются на рынок. <http://giduv.baikal.ru/Mirrors/medgazeta.rusmedser>.
3. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л., Коновалов А.А. и др. Экспресс-анализ с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств: Практическое руководство «Фторхинолоны и цефалоспорины». – М.: Изд. дом «Русский врач», 2003. – 132 с.
4. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л., Коновалов А.А. и др. Выявление фальсифицированных лекарственных средств с использованием современных аналитических методов // Химико-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 3. – с. 48–51.
5. Афанасьев А. Лекарства, которые нам предлагают // Лит. газета. – 2002. № 45 (5900).
6. Баронин Ф. Поддельных лекарственных средств становится все больше // Красное знамя. – 2003. – 4 окт. – № 133. – С. 5.
7. Боброва М. Фальшивая таблетка // Красное знамя. – 2001. – 18 июля. – № 128. – С. 1, 3.
8. Гурьянова М.Н., Балахонова Е.Г. История фальсификации лекарств в Российском государстве // Фармация. – 2004. – № 2. – С. 21–22.
9. Лекарства станут защищать от подделок с помощью ДНК // Российские аптеки. 2003.– № 11.– С. 60.

10. Мешковский А.П. Реализация плана действий по борьбе с фальсифицированными медикаментами // Фарматека. – 2002. – № 11. – С. 75–79.
11. Пашутин С. Фармацевтический рынок: из тени к прозрачности // Фармацевтический вестник. – 2002. – № 5. – С. 16–17.
12. Письма департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники: Об изъятии фальсифицированного препарата / № 293-22/89 от 17.07.2001-291-2/104 от 16.07.2002.
13. Правила проведения сертификации в системе сертификации лекарственных средств (системы ГОСТ Р) 01.12.1998 // Правовые акты и нормативные документы по контролю качества, сертификации и регистрации цен на лекарственные средства. – М., 1999. – С. 61–65.
14. Топорков А. Пресечь деяния фальсификаторов! // Фармацевтический вестник. – 2002. – № 2. – С. 20–21.
15. Ушкалова Е.А. Проблемы фальсификации лекарственных средств // Фарматека. – 2004. – № 7. – С. 70–79.
16. Федеральный закон от 27. 12.2002 № 184-ФЗ. О техническом регулировании. – М., 2002.
17. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Аладышева Ж.И. Проблема фальсификации лекарственных средств // Фармация. – 2000. – № 1. – С. 18-22.
18. Хацкин С. Фальшивотаблетчики // Ремедиум. – 2000.– № 3.– С. 4– 10.
19. Широкова И. Как остановить поток фальсификатов // Российские аптеки. – 2003. – № 12. – С. 8–9.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ (Минздрав России)  
ДЕПАРТАМЕНТ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО  
НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

101479, Москва, Вадковский переулок дом 18/20 тел. 973-13-94,  
973-18-67 e-mail: dept@regmed.ru

02.03.04 № 291-22/56

На \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

Об изъятии фальсифицированного препарата

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Департамент государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Кларитин» таблетки 10 мг № 10, серия 03D0213, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Кларитин» таблетки 10 мг № 10, «Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 03D0213, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информа-

ция должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в Прокуратуру, а копии товарно-сопроводительных документов, с которыми препарат поступил на контроль, в Департамент и Фармацевтическую инспекцию.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Департамента-Г.Е. Акимочкин

Петроченков 973 27 21

Приложение 2



03 06 04 № 176/04

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО

НАДЗОРУ В СФЕРЕ

ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И

СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

127994, Москва, Рахмановский пер., 3 Тел. 292-41-46, 927-25-76

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

' Руководителям органов

управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Клафоран» порошок для инъекций во флаконах по 1 г, серии 063126, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Клафоран» порошок для инъекций во флаконах по 1 г «Лаборатория Руссель Диамант «Хёхст Мэрион Руссель», Франция.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 063126, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел

и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Петроченков 9732721



*04.08.04 № 1515/04*

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55,  
факс 298-88-69

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

(Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации)

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Коринфар» таблетки № 100, серии 2М147А, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Коринфар» таблетки № 100 «Арцнеймиттельверк Дрезден ГмбХ», Германия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 2М147А, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Г.А. Петроченков 973 27 21





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

4.10.04. № 4599/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов

управления здравоохранением субъектов Российской Федера-

ции

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Ноотропил» капсулы 400 мг № 60, серии 14150003, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Ноотропил» капсулы 400 мг № 60 «Плива Краков Фармацевтический завод АО», Польша.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 14150003, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Г.А. Петроченков 973 1812

Приложение к письму от

04 10 04

№.

4599/04

Отличительные признаки фальсифицированного препарата «Ноотропил» капсулы 400 мг № 60, серии 14150003:

Оригинальный препарат	Фальсифицированный препарат
Рисунок на фольге блистера в виде хорошо пропечатанных ромбов.	Рисунок в виде точек и ромбов.
Цвет шрифта на фольге насыщенный алый.	Цвет шрифта – красный.
Окраска капсул ярко – оранжевый.	Цвет капсул менее насыщенный, чем у оригинала.
Логотип «N» яркий, четкий.	Логотип «N» бледнее и больше, чем оригинала.
Содержимое капсул – порошок, в т.ч. в виде уплотненной массы, распадающейся при нажатии.	Содержимое капсулы – более мелкодисперсный рассыпчатый порошок.
Надпись «Pliva Krakow» под указанием состава хорошо читаема.	Надпись «Pliva Krakow» нечитаема.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ (Минздрав России)  
ДЕПАРТАМЕНТ ГОСУДАРСТВЕННОГО  
КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,  
ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ  
И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ  
101479, Москва, Вадковский переулок дом 18/20 тел. 973-13-  
94,973-18-67 e-mail: dept@regmed.ru

09.03.04 № 291-22/40

На № \_\_\_\_\_

Об изъятии фальсифицированного препарата  
Руководителям органов управления здравоохранением субъек-  
тов Российской Федерации  
Руководителям органов по сертификации лекарственных  
средств  
Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Цен-  
тров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Департамент государственного контроля лекарственных  
средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники  
предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Низорал»  
таблетки 200 мг № 10, серии 02CL477, на упаковках которого указан  
производитель оригинального препарата «Низорал» таблетки 200 мг  
№ 10, «Янссен-Силаг С.п.А.», Бельгия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата  
серии 02CL477, имеющие отличительные признаки, указанные в при-  
ложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информа-  
ция должна быть передана в территориальные органы внутренних дел  
и в Прокуратуру, а копии товарно-сопроводительных документов, с  
которыми препарат поступил на контроль, в Департамент и Фарма-  
цевтическую инспекцию.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обяза-  
тельной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреж-  
дений на подведомственной территории с целью выявления и унич-  
тожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Департамента Г.Е. Акимочкин  
Петроченков 973 27 21



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

909.04 № 2935/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

(Руководителям органов

I

управления здравоохранением субъектов Российской Федера-  
ции

Руководителям органов по сертификации лекарственных  
средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Цен-  
тров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и со-  
циального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный  
препарат «Эссенциале форте Н» капсулы 300мг № 30, серии 37331, на  
упаковках которого указан производитель оригинального препарата  
«Эссенциале форте Н» капсулы 300мг № 30, «Рон-Пуленк Рорер»,  
Германия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата  
серии 37331, имеющие отличительные признаки, указанные в прило-  
жении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информа-  
ция должна быть передана в территориальные органы внутренних дел  
и в прокуратуру.

Обращаем -Ваше внимание на необходимость проведения обя-  
зательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических уч-  
реждений на подведомственной территории с целью выявления и  
уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы

Р.У. Хабриев

Г.А. Петроченков 978 24 09

Приложение к письму от

09 09 09 № 2935/09 <sup>1</sup>

Отличительные признаки фальсифицированного препарата  
«Эссенциале форте Н» капсулы 300мг № 30, серии 37331:

Оригинальный препарат	Фальсифицированный препарат
На вторичной упаковке имеется голограмма в форме печени.	На вторичной упаковке голограмма отсутствует.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

909.04 № 2939/04

На № от

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Смекта» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3 г (пакетики), серии M08W, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Смекта» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3 г (пакетики) «Бофур Ипсен Индастри», Франция.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии M08W, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Г.А. Петроченков 973 18 12

Приложение к письму от

09 09 04 № 2939/04

Отличительные признаки фальсифицированного препарата «Смекта» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 3 г (пакетики), серии M08W:

- порошок сероватого цвета с наличием вкраплений черного цвета;
- термосварка пакетиков неаккуратная, с образованием складок, длина пакетика меньше на 2 мм, чем у оригинала;
- маркировка на передней стороне пакетика' смещена вниз, по сравнению с оригиналом;
- инструкция по медицинскому применению препарата напечатана на более плотной бумаге;
- картон вторичной упаковки более гладкий, отличается по цвету от оригинала, тиснение номера серии и срока годности препарата менее четкое;
- цвет маркировки на первичной и вторичной упаковках более бледный по сравнению с оригиналом;
- фальсифицированный препарат не соответствует требованиям нормативной документации по показателям «рН», «содержание диосмектита» и «адсорбционная способность».

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д. 1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

09.11.2004 № 9266/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития сообщает, что предприятие ЗАО «Алтайвитамины», приняло решение об изъятии из фармобращения на территории Российской Федерации препарата «Сальбутамол», аэрозоль серий 370404, 380404, производства ЗАО «Алтайвитамины» (количественное содержание сальбутамола резко снизилось в процессе хранения). Выявленная серия данного препарата подлежит возврату поставщикам.

Федеральная служба обращает Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления указанной серии данного препарата.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев  
Васина 973 15 67





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

16 08 04 № 1863/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Но-шпа» таблетки 40 мг № 20, серии 6041102, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Но-шпа» таблетки 40 мг № 20 «Хиноин», Венгрия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 6041102, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Г.А. Петроченков 978 24 09



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

16 08 04 № 1867/04

На № \_\_\_\_\_ ОТ \_\_\_\_\_

Об изъятии фальсифицированного препарата

Руководителям органов I

управления здравоохранением субъектов Российской Федера-

ции

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Тавегил» ампулы 1 мг/мл, серии 223200800, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Тавегил» ампулы 1 мг/мл «Новартис Фарма АГ», Швейцария.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 223200800, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Г.А. Петроченков 973 27 21



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

16.09.2004 № 9271/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Об изъятии фальсифицированного препарата

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Левомецетин» таблетки 0,5 г № 10, серии 390504, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Левомецетин» таблетки 0,5 г № 10 ЗАО «Биофарм Право-Альфа» г. Сергиев Посад, Россия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 390504, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.



Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Г.А. Петроченков 978 24 09

Приложение к письму от

16 июля 2009 № 9271/09

Отличительные признаки фальсифицированного препарата «Левомецетин» таблетки 0,5 г № 10, серии 390504:

Оригинальный препарат	Фальсифицированный препарат
<p>Название препарата на русском языке выполнено шрифтом с высотой букв 6,0 мм, длина надписи 5,4 мм; название препарата на латинском языке по длине составляет 4,7 мм.</p>	<p>Название препарата на русском языке выполнено шрифтом с высотой букв 4,5 мм, длина надписи 5,6 мм; название препарата на латинском языке по длине составляет 5,2 мм.</p>
<p>Расстояние от центральной вертикальной линии товарного знака до названия препарата на латинском языке (буква <i>T</i>) 2,0 мм.</p>	<p>Расстояние от центральной вертикальной линии товарного знака до названия препарата на латинском языке (буква <i>B</i>) 5,0 мм.</p>
<p>Расстояние от левого края упаковки до центральной горизонтальной линии товарного знака 3,0 мм.</p>	<p>Расстояние от левого края упаковки до центральной горизонтальной линии товарного знака 4,5 мм.</p>
<p>При нанесении штрих-кода цифра «4» обозначена символом 4 с закрытым контуром.</p> 	<p>При нанесении штрих-кода цифра «4» обозначена символом 4 с открытым контуром.</p> 
	<p>Фальсифицированный препарат не соответствует требованиям нормативной документации по показателям «количественное определение» и «средняя масса».</p>
	<p>Обозначение номера серии и срока годности препарата может быть выполнено разным по интенсивности шрифтом.</p>

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

17 08 04 № 1923/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Об изъятии фальсифицированного препарата

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Трентал» таблетки 100 мг № 60, серии 023025, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Трентал» таблетки 100 мг № 60 «Авентис Фарма Лтд.», Индия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 023025, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев  
Г.А. Петроченков 978 24 09



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

127994, Москва, Рахмановский пер., 3 Тел. 292-41-46, 927-25-76

19.07.04 № 974/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

I Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Омез» капсулы 20 мг, серии В3042, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Омез» капсулы 20 мг, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии В3042, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Руководитель Федеральной службы

Р.У. Хабриев

Петроченков 9732721



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д. 1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

17.08.04 №923/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федера!

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

В Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития поступила информация о хищении во время транспортировки препарата «Сандостатин ЛАР микросферы для приготовления суспензии для инъекций 20 мг», серии S007, производства «Новартис Фарма АГ», Швейцария. Была похищена вся партия указанного препарата, поставленная на территорию Российской Федерации.

Федеральная служба предлагает направлять информацию о случаях обнаружения в обращении вышеуказанного препарата в территориальные органы внутренних дел, прокуратуру, а также в медицинский отдел ЗАО «Новартис Фарма» (123104, г.Москва, Б.Палашевский пер., 15, тел. 969-21-95).

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления указанной серии препарата.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев  
Д.А. Бондарь 973-16-61



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55. Факс 298-88-69 f

28 10 04 № 8386/04

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития сообщает о том, что появившийся на фармацевтическом рынке Российской Федерации лекарственный препарат «Ампициллина тригидрат» таблетки 0,25 г № 10 в контурной безъячейковой упаковке (без вложения во вторичную упаковку), на которой указан производитель ЗАО «Биофарма», Россия, в действительности данной компанией не производился, в связи с чем, компания ЗАО «Биофарма» не может нести ответственность за его качество.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев  
Г.А. Петроченков 978 24 09





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая ил., д. 1 тел. 298-85-55Гфакс 298-88-

69

14.10.04 № 5708/04

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Об изъятии фальсифицированного препарата

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат "Дексамстазон раствор для инъекций 4мг/мл в ампулах № 25", серии А00923, на упаковках которого, указан производитель оригинального препарата "Дексаметазон раствор для инъекций 4мг/мл в ампулах № 25" компания "КРКА д.д., Ново место", Республика Словения.

Изъятию подлежит серия А00923 полностью.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109074, Москва, Славянская пл., д.4 тел. 298-45-26

*18.11.2004 № 9462/04*

На № \_\_\_\_\_ ОТ \_\_\_\_\_

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Лоринден С» мазь 15 г, серии 40303, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Лоринден С» мазь 15 г «Фармзавод Эльфа А.О.», Польша.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 40303, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Г.А.Петроченков 978 24 09

Приложение к письму от

18. 11. 2004 № 9462/04

Отличительные признаки фальсифицированного препарата «Лоринден С» мазь 15 г, серии 40303:

- картон вторичной упаковки отличается по качеству от оригинала;
- длина картонной пачки с открытыми клапанами короче, чем длина оригинальной пачки;
- фальцевое соединение тубы небрежное;
- отверстие в крышке имеет более длинную резьбу;
- номер серии и срок годности препарата на фальцевом соединении тубы и вторичной упаковке вытиснены другим шрифтом.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109074, Москва, Славянская пл., д.4 тел. 298-45-26

*18.11.2004 № 9464/09*

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Лб изъятия фальсифицированной субстанции

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированную субстанцию «Метронидазол» в барабанах пластиковых по 50 кг, серий 04060201 и 04060202, на упаковках которой указан производитель «Юник Кемикалс (отделение фирмы Дж.Б.Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.)», Индия.

В связи с тем, что производитель «Юник Кемикалс (отделение фирмы Дж.Б.Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.)», Индия не выпускал указанные серии субстанции «Метронидазол», изъятию подлежат серии 04060201 и

04060202 полностью.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанных серий фальсифицированной субстанции.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев  
Г.А. Петрочников 978 24 09



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д.1 Тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

*18.11.2004 № 9465/04*

На № \_\_\_\_\_ ОТ \_\_\_\_\_

Субъектам обращения лекарственных Средств

Информационное письмо

В связи с поступившей в адрес Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития информацией о выявлении препарата «Карсил драже 35 мг № 80», серии 2070603, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата АО «Софарма», Болгария, имеющего признаки фальсификации, была проведена работа по установлению происхождения данного препарата.

В ходе работы было установлено следующее: данный препарат поступил в обращение от ООО «Вегалон», (юридический адрес: г.Москва, Берсенеvская набережная, д. 18-20-22, стр. 3), предъявляющего лицензию на фармацевтическую деятельность серии М № 007489, регистрационный номер 26/000226, выданную Министерством здравоохранения Российской Федерации 27.03.2004.

Федеральная служба сообщает, что данная лицензия ООО «Вегалон» не выдавалась.

Обращаем Ваше внимание на необходимость информировать органы внутренних дел и прокуратуру, в случае наличия сведений о фармацевтической деятельности, осуществляемой вышеуказанной организацией.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109012, Москва, Биржевая пл., д. 1 тел. 298-85-55, факс 298-88-

69

*18.11.2014 № 9471/СМ*

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат "Цефазолина натриевая соль 1,0 г", серии 231103, на упаковках которого, указан производитель оригинального препарата "Цефазолина натриевая соль 1,0 г" ОАО "Биохимик" г. Саранск, Россия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 231103, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев

Приложение к письму от

18.11.2004 № 9971/04

Отличительные признаки фальсифицированного препарата "Цефазолина натриевая соль 1,0 г", серии 231103:

- образец препарата не соответствует требованиям ФС 42-3477-98 Изм. № 1 по показателям "Описание", "Подлинность", "рН", "Средняя масса содержимого".

- различия в маркировке флакона: маркировка нечёткая; краска бледно-синего цвета легко смывается; указан факс (8342) 17-36-48, 17-36-78 вместо (8342) 47-36-48, 47-36-78.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
109074, Москва, Славянская пл., д. 4

*24.11.2024 № 9478/24*

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов Управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития сообщает о необходимости срочного изъятия фальсифицированного препарата «Калия оротата таблетки 0,5 г № 10», серии 20403, на упаковках которого, указан производитель оригинального препарата «Калия оротата таблетки 0,5 г № 10» ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод» г.Ирбит, Россия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии 20403, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



Приложение к письму от

24 января 2004 № 9978/04

Отличительные признаки фальсифицированного препарата «Калия оротата таблетки 0,5 г № 10», серии 20403:

- образец препарата не соответствует требованиям ФС 42-938-98 Изм. № 1,2 по показателям «Описание», «Маркировка», «Средняя масса».

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

109074, Москва, Славянская пл., д.4 тел. 298-45-26

*29.11.2004 № 10211/04*

На № \_\_\_\_\_ ОТ \_\_\_\_\_

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям органов по сертификации лекарственных средств

Руководителям контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств)

(По списку)

Об изъятии фальсифицированного препарата

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает срочно изъять фальсифицированный препарат «Омез» капсулы 20 мг, серии В3128, на упаковках которого указан производитель оригинального препарата «Омез» капсулы 20 мг, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия.

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного препарата серии В3128, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

В случае выявления фальсифицированного препарата информация должна быть передана в территориальные органы внутренних дел и в прокуратуру.

Обращаем Ваше внимание на необходимость проведения обязательной проверки аптечной сети и лечебно-профилактических учреждений на подведомственной территории с целью выявления и уничтожения указанной серии фальсифицированного препарата.

Приложение: 1 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы Р.У. Хабриев  
Г.А. Петроченков 978 24 09



Министерство здравоохранения и  
социального развития  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

109012, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1  
тел.: 298 46 28, 298 46 11

02.05.2007 № 01И-353/07

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Во изменение письма от 18.01.2007  
№ 01И-39/07

Субъекты обращения лекарственных  
средств

Управления Росздравнадзора по  
субъектам Российской Федерации

Центры контроля качества  
лекарственных средств

Филиалы ФГУ «НЦ ЭСМП»  
Росздравнадзора

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на основании информации представленной представительством компании АО «Авентис Интерконтиненталь» информирует, что во изменение письма от 18.01.2007 № 01И-39/07, следует читать:

Изъятию подлежат упаковки фальсифицированного лекарственного препарата «Эссенциале форте Н, капсулы 300 мг, № 30», серий 57652, 55742, имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает субъектам обращения лекарственных средств провести проверку наличия фальсифицированного лекарственного средства по отличительным признакам для изъятия и уничтожения в установленном порядке. О результатах проверки проинформировать территориальный орган Росздравнадзора.

Территориальным органам Росздравнадзора провести мероприятия в соответствии с Порядком, предусмотренным письмом Росздравнадзора от 08.02.2006 № 01И-92/06 «Об организации работы территориальных управлений Росздравнадзора с информацией о недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средствах».

Приложение: на 2 л. в 1 экз.

Руководитель Федеральной службы

Н.В.Юргель

С.В.Шапкина  
624 95 07



Министерство здравоохранения и  
социального развития  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

109012, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1  
тел.: 698 46 28, 698 46 11

31.07.2007 № 01И-568/07

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Об изъятии фальсифицированного  
лекарственного средства

Субъекты обращения лекарственных  
средств

Управления Росздравнадзора по  
субъектам Российской Федерации

Центры контроля качества  
лекарственных средств

Филиалы ФГУ «НЦ ЭСМП»  
Росздравнадзора

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на основании результатов экспертизы качества, представленных ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора сообщает о необходимости изъятия фальсифицированного лекарственного препарата «Темпалгин, таблетки покрытые оболочкой № 20», серии 4371105, на упаковках которого указан производитель АО «Софарма», Болгария.

Изъятию и уничтожению в установленном порядке подлежат упаковки фальсифицированного лекарственного препарата «Темпалгин, таблетки покрытые оболочкой № 20», имеющие отличительные признаки, указанные в приложении.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает субъектам обращения лекарственных средств провести проверку наличия фальсифицированного лекарственного средства по отличительным признакам для изъятия и уничтожения в установленном порядке. О результатах проверки проинформировать территориальный орган Росздравнадзора.

Территориальным органам Росздравнадзора провести мероприятия в соответствии с Порядком, предусмотренным письмом Росздравнадзора от 08.02.2006 № 01И-92/06 «Об организации работы территориальных управлений Росздравнадзора с информацией о недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средствах».

Учебное издание

Авторы

Краснов Ефим Авраамович  
Кадырова Татьяна Владимировна

## **Стандартизация лекарственных средств**

Учебное пособие

Редактор Харитонова Е.М.

Технический редактор, оригинал-макет Забоенкова И.Г.

Редакционно-издательский отдел СибГМУ

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107

тел. 8(382-2) 51-57-08

факс. 8(382-2) 51-53-15

E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

---

Подписано в печать 02.10.2008 г.

Формат 60x84  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 10,6

Тираж 100 экз. Заказ №

---

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

634050, Томск, ул. Московский тракт, 2