

# Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2003

*Е. Л. Ковалева, В. Л. Багирова, К. С. Шаназаров*

## **ОТ ВНЕДРЕНИЯ ОСТ 91500.05.001-00 “СТАНДАРТЫ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ” К СОЗДАНИЮ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ**

Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ НЦ ЭСМП, Москва

Одной из составляющих, которые, по определению ВОЗ, гарантируют качество лекарственных средств (ЛС), является система их регистрации, определяющая уровень всего комплекса требований, обеспечивающих эффективность и безопасность ЛС. Обязательным элементом процесса регистрации является экспертиза и утверждение нормативной документации (НД), регламентирующей качество ЛС, в виде фармакопейных статей предприятий (ФСП) и фармакопейных статей (ФС) на отечественные ЛС и НД на зарубежные ЛС.

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

В конце XVII – начале XIX в.в. в Европе и Северной Америке стали появляться общенациональные своды правил по изготовлению, распространению и контролю лекарственных препаратов. В западноевропейских странах фармакопеи создавались под влиянием Кодекса Наполеона, а также идей эпохи просвещения, признавших за гражданином право покупки качественного товара, в данном случае — лекарства, и защиты его здоровья от произвола аптекарей-шарлатанов.

Государственная Фармакопея 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.

Основу Государственной фармакопеи составляют общие фармакопейные статьи (ОФС) и так называемые частные фармакопейные статьи (ЧФС). К общим относятся статьи, регламентирующие общие положения и определяющие терминологию; посвященные общим вопросам фармакопейного анализа (например, “Государственные стандартные образцы”, “Статистическая обработка результатов химического эксперимента” и т.д.); описывающие методы анализа ЛС и устанавливающие общие требования к лекарственным формам. Государственная Фармакопея определяет характеристики применяемых для фармакопейного анализа реактивов и индикаторов.

В частных фармакопейных статьях Государственной Фармакопеи заложены требования к конкретным субстанциям и лекарственным препаратам, широко вошедшим в медицинскую практику и имеющим высокие качественные показатели.

До 1971 года в СССР качество лекарственных средств определялось наряду с ГФ X изд. Межреспубликанскими и Временными межреспубликанскими техническими условиями (МРТУ и ВМРТУ).

ОСТ 42-1-71 “Порядок разработки, согласования и утверждения нормативно-технической документации на ЛС и лекарственное растительное сырье” (ОСТ) [1] ввел в практику взамен МРТУ категории временных фармакопейных статей (ВФС) и ФС.

ВФС, срок их действия не превышал 3-х лет, утверждались на первые промышленные (установочные) серии новых ЛС и разрабатывались организацией-автором препарата одновременно с технологией изготовления лекарственного препарата. Срок действия фармакопейных статей составлял 5 лет. По фармакопейным статьям оценивалось качество конкретной фармацевтической продукции, выпускаемой заводами страны. При пересмотре таких ФС головным предприятием проект новой ФС согласовывался со всеми предприятиями-изготовителями данной продукции. По сути дела все изготовители должны были выпускать лекарственный препарат по единой технологии в одинаковой упаковке, с одинаковым описанием внешнего вида, используя одни и те же испытания. Предприятия были ограничены в возможностях использования альтернативных методов анализа. Любые изменения, вносимые в ФС, требовали согласования и одобрения всех производителей данного лекарственного средства.

В это время в США и странах Западной Европы важное значение стали приобретать национальные системы регистрации лекарств, в рамках которых устанавливалась практика утверждения предлагаемых производителями спецификаций качества. Спецификации производителей имели конфиденциальный статус: каждая из них использовалась лишь самим производителем и органами государственного контроля качества лекарственных средств. Эти спецификации применимы лишь к продукции данной фирмы. Они отражают конкретную технологию, используемую данным предприятием при изготовлении лекарственного

средства. Несмотря на то, что спецификации производителей могут отличаться по ряду параметров от действующей статьи фармакопеи, уровень требований в НД производителя должен быть не ниже требований фармакопейной статьи. Но при этом допускается:

использование альтернативных методов анализа и испытаний (более экономичных и точных), причем возможность использования альтернативных методов предполагает, что выполнены необходимые метрологические исследования предлагаемого метода в сравнении с фармакопейным;

применение более жестких норм;

включение в НД дополнительных испытаний.

С введением в действие ОСТа 91500.05.001-00 “Стандарты качества ЛС. Основные положения” [2] отечественные производители ЛС получили возможность, как и зарубежные фирмы, выпускать продукцию по собственной нормативной документации — ФСП.

Особенность ситуации, сложившейся в России, заключается в том, что базовых стандартов качества в виде действующих фармакопейных статей, включенных в Государственную Фармакопею XI изд. [3], практически нет (за исключением 83 ФС на лекарственное растительное сырье), а поэтому оценка представляемой на экспертизу ФСП осуществляется в основном на основании сравнительного анализа с монографиями ведущих зарубежных 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 — члены Европейского Союза (ЕС), законодательство и нормативная база ЕС, создание Европейской фармакопеи (Ph. Eur.) [4].

Вместе с тем следует отметить, что несмотря на тенденции гармонизации, подходы к оценке качества ЛС в [4], Фармакопее США (USP) [5] и Британской фармакопее (BP) [6] остаются различными.

В [5] 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 [4] и [6], 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 конкретных методиках определения посторонних примесей часто используются стандарты этих примесей. В то же время при количественном определении спектрофотометрическим методом в [4] и [6] вместо стандартов используются величины удельного показателя поглощения,

определенные в стандартных условиях на чистых образцах.

Описание внешнего вида, как и оценка растворимости субстанций в [5] отнесены к информационным сведениям и помещены вне монографий на субстанции в таблице “Описание и растворимость”, тогда как Государственная Фармакопея и ВР рассматривает эти показатели качества как важные и определяющие для субстанций. Описание белых, почти белых или белых с оттенком порошков должно соотноситься с требованиями теста “Цветность раствора”, определяемого или в сравнении с эталонами цветности, или по величине оптической плотности (в видимой области).

Вместе с тем специфика некоторых лекарственных форм (таблетки, капсулы) исключает возможность включения показателя “Описание” в ЧФС.

В анализе готовых лекарственных форм (ГЛФ) также имеются некоторые особенности.

В USP большое значение придается определению высвобождения действующего начала из ГЛФ. Для таблеток и капсул тест “Растворение” практически обязателен. Например, несмотря на то, что клонидин гидрохлорид легко растворим в воде, USP предполагает испытание таблеток по тесту “Растворение”. Контроль содержания посторонних примесей в ГЛФ в USP, как правило, отсутствует.

В ВР тест “Растворение” служит моделью для оценки биодоступности *in vivo*, область его применения ограничивается препаратами с проблематичной биодоступностью.

В частных фармакопейных статьях на ГЛФ, включенных в ВР, как правило, содержится раздел “Посторонние примеси”.

USP предъявляет более жесткие, чем в [4] и [6] требования, и в ней прописывается более точно и детально интерпретация результатов в таких тестах, как “Растворение”, “Однородность дозирования”.

Не только различие в методологии подхода к оценке качества ЛС делают затруднительным сегодня использование материалов ведущих зарубежных фармакопей. Каждая фармакопея отражает уровень развития науки и технической оснащенности производства в стране, что также обуславливает необходимость соответствующей адаптации стандартов ведущих зарубежных фармакопей. Так, требования [4] применимы только к фармацевтической продукции, производящейся в соответствии с принципами и правилами GMP. В противном случае необходимо вводить дополнительные требования, как это сделано в Государственной Фармакопее Украины, гармонизированной с Ph. Eur.

К моменту утверждения ОСТ истек срок действия 768 ВФС и 1479 ФС (всего 2247 нормативных документов). По предварительным оценкам ожидалось поступление на экспертизу около 7000 ФСП. В этой связи интересно отметить, что с 1972 по 2000 год через Фармакопейный комитет прошло 6300 ВФС и ФС. По состоянию на апрель 2003 г. более 4000 ФСП, поступивших от 400 предприятий, уже рекомендовано к утверждению, из них около 10 % составляют ФСП на субстанции.

Этим результатам в значительной степени способствовали четко сформулированные [2] требования, позволившие разработчикам в сжатые сроки подготовить большое количество нормативных документов. В то же время большой массив ФСП, соответствующих уровню монографий зарубежных фармакопей, облегчает подготовку частных фармакопейных статей для Государственной Фармакопеи XII изд. Например, утверждено около 20 ФСП на таблетки ацетилсалициловой кислоты и дротаверина, свыше 10 — на таблетки бромгексина, винпоцетина, изониазида и т.д. Сравнительный анализ этих ФСП и последующее унифицированное изложение материала позволяет подготовить проекты ЧФС для ГФ XII изд.

ЧФС Государственной фармакопеи должна регламентировать качество ЛС независимо от конкретного состава, дозировки (или концентрации), а также технологии производства. Соответственно, методики в ЧФС излагаются в общем, унифицированном виде с учетом не конкретных, а эквивалентных количеств действующих веществ (в зависимости от дозировки или концентрации).

В частные статьи на ЛП не включаются разделы “Состав”, “Средняя масса”, “Упаковка”, “Маркировка”, “Транспортирование”, “Срок годности”.

Нет необходимости подробно излагать содержание ОСТА, но хотелось бы подчеркнуть, что в нем установлены четкие требования и включены показатели для различных лекарственных форм и растительного сырья. Оговорено, какие из показателей являются обязательными, а включение каких показателей зависит от технологии получения, природы действующих веществ и способа применения лекарственной формы. Например, в тех случаях, когда цвет является характеристикой субстанции (эхинохром, доксорубин), а не мерой чистоты, нецелесообразно проводить оценку цветности раствора субстанции. При получении субстанции методом микробиологического синтеза необходим контроль токсичности субстанции, тогда как при химическом синтезе субстанции этот показатель не является обязательным, если субстанция используется для производства таблеток. Нет необходимости включать тест “Распадаемость” в НД на таблетки для разжевывания. Не проводится оценка однородности дозирования в поливитаминных препаратах и препаратах, содержащих микроэлементы.

Впервые в [2] даны определения основных групп иммунобиологических лекарственных средств, сформулированы принципы стандартизации каждой из этих групп: вакцин, аллергенов, тест-систем, иммуноглобулинов и др.

Также впервые обобщены подходы к оценке качества препаратов крови человека, которые легли в основу проекта ФС на “Плазму для фракционирования”, “Раствор альбумина 5, 10, 20 %”, “Криопреципитат замороженный”.

ОСТ, определивший требования к различным лекарственным формам и субстанциям, создает основу

для дальнейшего совершенствования стандартизации ЛС. Параллельно с введением в перечень показателей для глазных капель теста “Осмоляльность” разработан соответствующий проект ОФС. Включение в качестве обязательного для субстанций, используемых для приготовления инъекционных лекарственных форм, и для всех инъекционных препаратов испытания на пирогенность потребовало пересмотра старой ОФС “Испытание на пирогенность” и разработку ОФС “Бактериальные эндотоксины”.

В ОСТе заложено требование об обязательном радиационном контроле лекарственного растительного сырья (ЛРС), в связи с этим подготовлена ОФС “Определение содержания радионуклидов в ЛРС. Стронций-90 и цезий-137. Отбор проб и оценка результатов”.

Активное освоение производства дженериков, возможность варьирования состава ЛС, которая появилась с введением ФСП, привели к расширению номенклатуры используемых вспомогательных веществ. В зарубежных странах отчетливо выражена общая тенденция: вспомогательные вещества должны быть фармакопейного качества. В национальный формуляр NF20 включено более 300 монографий на вспомогательные вещества, в ВР – 290, а согласно Государственному Реестру лекарственных средств в России зарегистрировано всего 63 наименования вспомогательных веществ. Начата работа по формированию Национального перечня вспомогательных веществ [7]. Проведенный предварительный анализ показал, что он будет содержать порядка 500 наименований. Создание Национального перечня неразрывно связано с необходимостью разработки фармакопейных статей, регламентирующих качество вспомогательных веществ. Такая работа активно ведется в ИГКЛС, Институте фармации и Фармакопейном комитете; уже рекомендованы к утверждению ФС на кислоту хлористоводородную концентрированную, железа оксид черный и желтый, натрия метабисульфит и т.д.

В настоящее время утверждено более 100 ЧФС, которые могут служить основой Государственной Фармакопеи XII издания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ОСТ 42-1-71 “Порядок разработки, согласования и утверждения нормативно-технической документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье”.
2. ОСТ 91500.05.001-00 “Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения”.
3. *Государственная фармакопея XI изд.*, Вып. 1, 2, Медицина, Москва (1987), (1990).
4. *European Pharmacopoeia* (1997).
5. *The United States Pharmacopoeia XXV, XXVI*.
6. *British Pharmacopoeia* (2001).
7. А. П. Арзамасцев, А. В. Титова, А. И. Лутцева, В. Л. Багирова, *Хим-фарм. журн.*, **36**(9), 55 – 56 (2002).

Поступила 20.05.03.