

А. П. Арзамасцев¹, М. С. Гойзман², Е. В. Дегтерев³, К. Ф. Турчин³

КОММЕНТАРИИ К РАБОТЕ О. Л. КАЛИИ И Е. А. ЛУКЬЯНЦА “ПО ПОВОДУ СТАТЬИ О КОМПОНЕНТНОМ СОСТАВЕ ПРЕПАРАТА ТЕРАФТАЛ”

¹ ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия;

² ООО “Технология лекарств”, Москва, Россия;

³ ОАО “ЦХЛС-ВНИХФИ”, Москва, Россия

Комментируемая публикация, авторы которой О. Л. Калия и Е. А. Лукьянец являются разработчиками препарата “Терафтал”, имеет целью официально опровергнуть информацию, представленную в ранее опубликованной статье [1], характеризующей качество терафтала как неудовлетворительное. В статье [1] также показано, что ФСП 42-0047-1680-01 на “Терафтал” содержит ряд принципиальных ошибок и не пригодна к использованию. Один из авторов статьи [1] (М. С. Гойзман) с января 1999 г. по сентябрь 2008 г. занимал в ФГУП “ГНЦ “НИОПИК” должность начальника отдела контроля качества и исполнял обязанности заведующего аналитической лабораторией, т.е. должен был располагать полной и достоверной информацией о качестве препаратов, разрабатываемых в указанной организации, и о содержании документов, это качество регламентирующих. Однако о терафтале и его неудовлетворительном качестве, а равно и о существовании ФСП 42-0047-1680-01 на этот препарат, М. С. Гойзман вплоть до 2002 г. осведомлён не был, хотя создание данной ФСП было завершено уже после того, как он приступил к исполнению своих служебных обязанностей. Разработка препарата “Терафтал” проходила под руководством О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца, а в создании ФСП участвовал НИИ ЭДиТО РОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина. С учётом изложенного авторы статьи [1] в порядке дискуссии предлагают свои комментарии к работе О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца. Для достижения максимальной информативности эти комментарии разбиты на 7 разделов, каждый из которых содержит фрагмент комментируемой работы (цитату) и комментарий к этому фрагменту.

1. Цитата: “Недавно опубликованная статья [1] посвящена ревизии состава препарата Терафтал (натриевая соль окта-4,5-карбокситаллоцианина кобальта), опытные партии которого выпускаются на нашем предприятии, а также фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на этот препарат, действовавшей до сентября 2006 г. Кроме того, в существенно искажённом виде приводится и критикуется еще и технология получения Терафтала”.

Комментарий. В цитированном фрагменте авторы, игнорируя женевскую номенклатуру, называют терафтал натриевой солью окта-4,5-карбокситаллоцианина кобальта, неявно соглашаясь с тем, что он является средней солью. Кроме того, в статье [2] ими, в совершенно явной форме, приводится следующая информация: “Натриевая соль окта-4,5-карбокситаллоцианина

кобальта, $\text{CoPc}(\text{COONa})_8$, синтезированная в ФГУП ГНЦ “НИОПИК”, соответствует по качеству ФСП 42-0047-1680-01 (т.е. ФСП на Терафтал)”. Однако, вопреки сказанному выше, терафтал в этой самой ФСП носит название “Гептанатриевая соль 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбокситаллоцианина кобальта” (номенклатура женевская), т.е. официально является кислой солью, хотя в разделе “Количественное определение” этого же документа молекулярная масса терафтала намеренно увеличена и указана равной молекулярной массе средней (т.е. октанатриевой) соли, что совершенно недопустимо. Налицо комплекс противоречий, который, наряду с выявленным в работе [1] несоответствием экспериментально найденных и теоретических данных по элементному составу терафтала, является весомой причиной для ревизии его структуры и компонентного состава в соответствии с фактическими данными анализов 5 серий препарата, официально предназначавшихся для проведения работ по плановому пересмотру ФСП. Результаты экспериментов и теоретические представления, положенные в основу ревизии структуры и компонентного состава терафтала, детально рассмотрены в работе [1].

Кроме того, приходится констатировать, что технология получения терафтала в работе [1] описана в строгом соответствии с пояснительной запиской к ФСП 42-0047-1680-01, в число составителей которой входят О. Л. Калия и Е. А. Лукьянец. Рассмотрение этой технологии приводит к выводу – терафтал является средней солью.

Обращает на себя внимание нечёткая позиция О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца в вопросе о выпуске “опытных партий” препарата. В отсутствие пригодной для работы ФСП, контроль качества “опытных партий” терафтала, если рассматривать его как лекарственный препарат, не легитимен. При этом voluntarизм (см. раздел 3 настоящих комментариев) в выборе методик анализа, допускаясь даже в период действия ФСП 42-0047-1680-01 с целью “поднять” содержание кобальта до нижней границы нормы, и вовсе недопустим. С учётом всей совокупности имеющихся данных остаётся неясным, из каких серий терафтала могла быть получена его лекарственная форма, применявшаяся при клинических испытаниях (!), если ФСП 42-0047-1680-01, де-факто, была изначально неработоспособна.

2. Цитата: “Прежде всего, следует отметить, что содержание статьи практически полностью совпадает с проектом новой ФСП и материалами к ней, разрабо-

танними одним из авторов работы [1] в начале 2007 г. Эти материалы в качестве официальных документов были рассмотрены и единогласно отвергнуты специально созданными в феврале 2007 г. экспертными комиссиями, а также Учеными Советами ФГУП “ГНЦ “НИОПИК” и НИИ ЭДиТО РОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина”.

Комментарий. Распоряжение № 03 по ФГУП “ГНЦ “НИОПИК” от 26.02.2007 г, подписанное его генеральным директором Г. Н. Ворожцовым, отменяет решение Ученого совета ФГУП “ГНЦ “НИОПИК” от 01.02.2007 г. Кроме того, М. С. Гойзман никогда не докладывал свои исследования по качеству терафтала в НИИ ЭДиТО РОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина. По этой причине комиссией или Ученым советом этого НИИ, к производству субстанции терафтала отношения не имеющего, решений о качестве терафтала не могло приниматься.

Вообще не понятно, на каких основаниях реальные данные анализов препарата могут быть “отвергнуты Ученым советом”. В случае терафтала могла быть “отвергнута” лишь интерпретация таких данных, но, естественно, с представлением иных научно обоснованных вариантов такой интерпретации.

3. Цитата: “Не имея целью пересказывать существо дискуссии и аргументы сторон, мы все же отметим, что основной повод для пересмотра состава препарата – заниженное содержание кобальта – исчезает при правильном учете содержания кристаллизационной воды, для полного удаления которой, как показали исследования последних лет, требуется нагревание при 140 °С в вакууме над пентоксидом фосфора, а не при 125 °С на воздухе, как предусматривалось действовавшей ранее ФСП. Предположение о том, что Терафтал содержит примесь соответствующего безметалльного соединения (натриевой соли безметалльного окта-4,5-карбокситаллоцианина) легко опровергается спектрально-люминесцентными исследованиями”.

Комментарий. Аргументация О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца ошибочна, ибо ими не учтено, что в работе [1] рассматривается систематически наблюдающийся факт: в образцах терафтала кобальт и азот содержатся в неэквивалентных количествах. На 1 атом кобальта в образцах препарата всегда приходится более чем 8,6 атомов азота, вместо положенных для однокомпонентного препарата 8 атомов. Количество воды в препарате и методика, по которой оно определяется (правильная она или ошибочная), на атомное отношение АЗОТ – КОБАЛЬТ повлиять не могут. В этой ситуации принятая в работе [1] гипотеза о наличии в терафтале второго фталоцианинового компонента, не содержащего в молекуле иона кобальта, выглядит вполне обоснованной. Результаты количественных определений по кобальту и по азоту в пересчете на содержание терафтала в сухом препарате должны быть одинаковы, а обеспечить это путём изменения условий “сушки” принципиально невозможно. Надо также отметить, что термограммы терафтала, приведенные в пояснительной записке к ФСП 42-0047-1680-01, сви-

детельствуют о целесообразности проведения сушки этого препарата при 125 °С, причем результаты таких определений находятся в хорошем соответствии с данными микроанализа препарата на содержание водорода, пересчитанными на воду [1]. Приходится констатировать, что величина потери в массе препарата, полученная в условиях его выдержки “при 140 °С в вакууме над пентоксидом фосфора”, не может рассматриваться как величина потери в массе при высушивании (т.е. при удалении воды), так как она всегда завышена относительно данных микроаналитического определения содержания водорода. Таким образом, проблему “нехватки кобальта” в препарате О. Л. Калии и Е. А. Лукьянец “разрешить” не сумели. Что же касается спектрально-люминесцентных исследований, конкретные результаты которых ими не представлены, то реальность таких результатов, при наличии охарактеризованного должным образом очищенного образца “натриевой соли окта-4,5-карбокситаллоцианина”, необходимо было подтвердить хотя бы демонстрацией симметрии между тонкими структурами спектров поглощения и флуоресценции этого соединения. После чего надо было бы представить сравнительные данные анализов модельных смесей этого вещества и очищенного терафтала, одновременно полученные как с использованием “спектрально-люминесцентных исследований”, так и метода ВЭЖХ. В цитируемом материале как косвенные, так и прямые количественные подтверждения авторской концепции вообще отсутствуют.

4. Цитата: “Помимо рассмотренных уже на Ученых советах материалов авторы статьи [1] приводят новые, но некорректные доказательства наличия в Терафтале примеси безметалльного соединения, полученные с применением спектров ПМР. Фталосенс (натриевая соль сульфированного безметалльного фталоцианина), ПМР спектр которого приведен в цитируемой статье, не может служить моделью натриевой соли безметалльного окта-4,5-карбокситаллоцианина, поскольку Фталосенс, в отличие от последнего, в водных растворах существует в виде устойчивого нефлуоресцирующего димера в широком диапазоне концентраций. Доказательством тому является электронный спектр поглощения Фталосенса в воде – широкая полоса с максимумом в области 610 нм, тогда как в воде в присутствии ПАВ и в апротонных биполярных растворителях (ДМФА, ДМСО) он представляет собой преимущественно спектр мономера с интенсивным дублетом при 660 и 690 нм, обусловленным двумя электронными переходами, в соответствии с симметрией молекулы. Кроме того, в этих условиях Фталосенс прекрасно флуоресцирует”.

Комментарий. Утверждение о некорректности использования метода ПМР, применённого в работе [1] для доказательства наличия в терафтале безметалльного компонента, фактически необоснованно. “Рассмотрение” с этой целью флуоресцентных свойств анализирующихся соединений, а равно и мономер-димерных равновесий в их растворах, к рассматриваемой

проблеме оценки содержания примесей в терафтале методом ПМР никакого отношения иметь не может.

5. Цитата: “Полученная по описанной методике [3] натриевая соль безметалльного окта-4,5-карбокситфалочианина, присутствие которой в виде примеси предполагается в работе [1], в водных растворах не агрегирована, имея соответствующие мономеру спектры поглощения и флуоресценции и обнаруживая в спектре ПМР синглет в гораздо более слабом, по отношению к отнесению авторов работы [1], поле при 9.56 м.д., как и должно быть с учетом симметрии молекулы. Более того, препарат Фотосенс, представляющий собой натриевую соль сульфированного фталочианина алюминия и существующий в водных растворах, в отличие от Фталосенса, в основном в виде мономера, также имеет сигнал ближайших к макрокольцу протонов при 9.55 – 10.15 м.д., как, впрочем, и в приведенном авторами спектре диамагнитной формы Терафтала с Co^{3+} (9.75 м.д.). Что же касается слабого мультиплета при 8 м.д., то его появление действительно объясняется присутствием в образце примесей исходной пиромеллитовой кислоты и её производных”.

Комментарий. Для исследований, упоминаемых в рассматриваемом материале, естественно необходимо наличие должным образом охарактеризованного стандартного образца “натриевой соли окта-4,5-карбокситфалочианина”. Авторы утверждают, что эту соль они получили по методике, описанной в работе [3]. Приводим оригинал этой методики:

Получение 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбокситфалочианина [соединения (3c)]:

2,3,9,10,16,17,23,24-Oktacarboxyphthalocyanin (3 c)

0,5 g 3a werden unter Rühren zu einer Lösung von 2,5 g KOH in 15 ml Triethylglykol und 1 ml Wasser in einen Teflonkolben eingetragen. Das Gemisch wird bis zum Ende der Ammoniak-entwicklung (ca. 4 Tage) auf 433 K erhitzt. Dabei wird jeden Tag erneut 1 ml Wasser zugegeben.

Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser verdünnt und filtriert. Das dunkelblaue Filtrat wird mit verd. Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird nach dem Filtrieren gut mit schwach saurem Wasser gewaschen und getrocknet. Die Verbindung ist löslich in Wasser, DMF, DMSO und unlöslich in Aceton. Ausb. 0,42 g (63,6%).

$\text{C}_{40}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_{16} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (1 010,7) Ver. C 47,53 N 3,39 N 11,09
Gef. C 48,01 N 3,21 N 12,80

Примечание: Соединение (3a) – это 2,3,9,10,16,17,23,24-Октацианпфталочианин.

Оказывается, что эта методика позволяет получить отнюдь не натриевую соль “окта-4,5-карбокситфалочианина”, а лишь “окта-4,5-карбокситфалочианин” (т.е. не соль, а кислоту, причём в виде октагидрата). Более того, представленные в [3] данные элементного анализа синтезированного продукта вынуждают считать его весьма загрязнённым, ибо в нём на 1 атом азота приходится не 5, а всего лишь 4,38 атома углерода. Не лучше ситуация и с водородом – на 1 атом азота приходится не 4,25, а только 3,48 атома водорода. Ве-

роятно, отклонение реального значения атомного отношения углерод – азот от теоретического связано с неполным омылением исходного “октацианфталочианина” (3a), а отклонение реального значения атомного отношения водород – азот от расчётного вызвано, наряду с неполным омылением, ещё и заниженным содержанием в продукте гидратной воды.

Реализация методики [3] требует наличия нестандартного оборудования (в частности, тefлоновых колб), иначе неизбежно загрязнение силикатами и снижение скорости омыления. Из выделенной кислоты далее следовало получить (и очистить) её среднюю, т.е. октанатриевую соль, о чём ни в работе [3], ни в комментируемом материале нет никакой информации. На этом основании дальнейшее обсуждение не приведенных О. Л. Калиёй и Е. А. Лукьянцом спектров ПМР продукта, названного ими “натриевой солью окта-4,5-карбокситфалочианина”, не известно как полученного и никак не охарактеризованного по качеству, признано нами нецелесообразным. В дополнение к изложенному надо учесть, что изучение спектров ПМР (ЯМР ^1H) образцов препарата “Терафтал” было проведено авторами работы [1] именно с целью уточненной оценки его компонентного состава. Полученная при этом информация (для растворов образцов 5 серий препарата в D_2O) рассмотрена ниже.

Обнаружены сигналы 4 типов. Относительные интегральные интенсивности этих сигналов составляют:

А) от 82,5 до 88,3% - широкий сигнал с центром при δ 12,8;

Б) от 4,0 до 8,4% - узкие сигналы при δ 9,75;

В) от 2,9 до 3,9% - группа узких сигналов с центром при δ 8,1;

Г) от 3,6 до 6,6% - широкий сигнал с центром также при δ 8,1.

Были предложены отнесения указанных сигналов, причём для сигналов А, Б и В они возражений О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца не вызвали, однако отнесение сигнала Г к безметалльному фталочианиновому производному, основанное на изучении спектра ЯМР ^1H модельного безметалльного соединения – препарата “Фталосенс” (смеси сульфотфалочианинов со средней степенью сульфирования $\approx 2,5$), О. Л. Калия и Е. А. Лукьянец объявили ошибочным. При этом никакого альтернативного удовлетворительного отнесения широкого сигнала примеси при δ 8,1 (т.е. сигнала Г) они предложить не сумели.

Основываясь на изложенном, приходится констатировать, что в отсутствие продукта, ответственного за широкий сигнал при δ 8,1 (полученного или выделенного в заметном количестве и в должной мере очищенного), дальнейшая дискуссия о правильности его строения не продуктивна. В работе [1] это строение твёрдо установлено с использованием ряда различных независимых методов химического анализа и подтверждено методом ПМР. Продукт этот является натриевой солью безметалльного окта-4,5-карбокситфалочианина, или, по женевской номенклатуре, октанатриевой солью 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбокситфалочианина.

Его присутствие во всех изученных образцах терафтала не вызывает сомнений.

6. Цитата: “Таким образом, “новые доказательства” имеют ту же силу, что и все прочие, и остается лишь выразить сожаление, что редакция авторитетного журнала приняла к публикации статью [1] без положенных в таких случаях направления одной из организаций (ФГУП “ГНЦ “НИОПИК”) и акта экспертизы”.

Комментарий. Данный фрагмент текста, если признать реальным стремление его авторов выяснить истину в дискуссионном порядке, выглядит не лучшим образом. Он, скорее, свидетельствует об их желании любой ценой дезавуировать приведенную в работе [1] информацию, касающуюся терафтала. Ведь эта необычная информация заставляет задуматься о том, как и по чьей вине могло случиться всё то, что привело к выпуску, легитимизации и проведению клинических испытаний этого, не должным образом очищенного продукта, не являющегося индивидуальным химическим соединением и заведомо не отвечающего требованием ФСП 42-0047-1680-01 на него. При этом сам факт утверждения ФСП на Терафтал нельзя считать легитимным, ибо она изобилует ошибками, делающими её не пригодной к использованию (см. [1]). Следовательно, “фактические” данные, на основании которых эта ФСП была утверждена, частично являются ошибочными, а частично – просто грубо фальсифицированы. Порочный круг, таким образом, замыкается. При этих обстоятельствах работа О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца никоим образом не может изменить крайне отрицательную оценку качества терафтала, данную в работе [1]. Естественно, что отрицательной остаётся и оценка непригодной к работе ФСП 42-0047-1680-01.

Статья [1], равно как и комментируемая статья О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца, закрытой информации не содержат. Это подтверждается актом о возможности публикации последней статьи. Правда, этот акт, что не вполне этично, подписан одним из подчиненных авторов – А. В. Бутениным. Таким образом, приходится признать, что упрёк О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца редакции ХФЖ в публикации статьи [1] при отсутствии “направления одной из организаций и акта экспертизы” – это отражение их запоздалых сожалений о том, что противозаконная ситуация с терафталом стала достоянием гласности.

Вывод: Статья О. Л. Калии и Е. А. Лукьянца не несёт полезной научной информации. Однако мы полагаем, что публикация в ХФЖ этой статьи и комментариев к ней полезна, ибо проблема терафтала, в её научном и этическом аспектах, важна и интересна. На примере терафтала хорошо видно, что без окончательного установления структуры и состава, без грамотной разработки адекватных методов аналитического контроля рассматривать какой-либо продукт химического синтеза в качестве лекарственного препарата ни при каких обстоятельствах не следует.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. С. Гойзман, Е. В. Дегтерев, К. Ф. Турчин, А. П. Арзамасцев, *Хим.-фарм. журн.*, **41**(12), 48 (2007).
2. С. А. Борисенкова, Е. Г. Гиренко, С. А. Михаленко, В. М. Негримовский, Л. И. Соловьёва, О. Л. Калия, Е. А. Лукьянец, *Вестник московского университета*, Химия, том 43, № 3, 192 – 193 (2002).
3. D. Wohrle, G. Meyer, *Makromol. Chem.*, **181**, 2127 (1980).

Поступила 29.08.08