

Г.Н.ГИЛЬДЕВА¹, В.Л.БАГИРОВА², В.В.КОСЕНКО¹, Л.И.МИТЬКИНА², И.А.РЕВЕЛЬСКИЙ³, О.В.СОЛОВЬЕВА¹

НОВЫЙ ПОДХОД К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛС

Содержание активного компонента в фармацевтических препаратах обычно определяют методом ВЭЖХ с использованием соответствующих стандартных образцов для установления подлинности и качества. Такой подход требует больших затрат времени на проведение калибровки и анализа. При этом производительность контроля качества очень низка, а стоимость высока в связи с затратами времени на проведение анализа конкретного препарата и необходимостью использования условий анализа (колонка, элюент и т.п.), специфичных для каждого препарата (наряду с пробоподготовкой). В связи с этим актуальными являются разработка быстрых и универсальных методов установления подлинности фармацевтических препаратов и оценка их качества без использования стандартных образцов активного компонента препарата, которые позволили бы осуществлять быстрый скрининг на фальсификаты.

Нами предложен и разработан новый подход к решению этой проблемы. Он основан на быстром определении в фармацевтическом препарате содержания элементов, которые входят в состав молекулы активного вещества и не входят в состав молекул веществ наполнителя, и определении содержания активного компонента на основании этих данных. Правильность такого определения выше, чем в обычно используемых методах, т.к. отсутствует необходимость проведения экстракции активного компонента и калибровки по соответствующему стандарту. Необходимо только взвесить небольшую пробу измельченного твердого препарата (или раствора) и перевести активное вещество в соединения соответствующих элементов. Данные, полученные с использованием элементных анализаторов (определение N, F, Cl, Br, P и S) и ГХ/АЭД показали, что предложенный подход обеспечивает правильное определение содержания активного компонента в таблетках без использования стандартных образцов активного компонента. Этот подход, как показали наши эксперименты, приложим и к определению содержания активного вещества в фармацевтических субстанциях.

Преимущества предлагаемого подхода: нет необходимости в экстракции и в наличии стандартных образцов для

каждого из определяемых активных компонентов и в проведении по ним калибровки; условия определения с использованием элементного анализатора универсальны для всех определяемых веществ, независимо от их строения; высокая производительность анализов (время одного определения — 3–7 мин., в зависимости от элементов); количество продукта, необходимого для анализа, 1 мг и менее, что важно для дорогих фармпрепаратов и субстанций; возможность быстрого обнаружения наиболее распространенных фальсификатов, в которых содержание активного компонента не соответствует специфицированному.

Несмотря на достоинства и возможности использования элементного анализа для контроля содержания активного компонента в фармацевтических препаратах, в литературе отсутствуют публикации, посвященные быстрому и точному определению активного компонента, а также быстрому и надежному подтверждению его присутствия в фармацевтических препаратах.

Качество фармацевтического препарата (терапевтическая эффективность, наличие побочных эффектов) определяется не только содержанием активного компонента, но и числом примесей, их природой и содержанием. Хорошо известно, что терапевтическая активность оригинальных препаратов,

SUMMARY

A new method to estimate and control the quality of pharmaceutical production has been suggested. It's based on rapid reveal of the elements, which comprise the active molecule of the drug, but not the filling agent molecules. These data allow to evaluate the content of the active component in the drug. The new method is more accurate than those used at present, because there is no need to extract the active component and gauge it in accordance with the standard. The authors notice that the new approach would help revealing false drugs and comparing the quality of original medicinal agents, generics and the corresponding pharmaceutical substances.

G.N. GILDEVA^[1], V.L. BAGIROVA^[2], V.V. KOSENKO^[1], L.I. MIT'KINA^[2], I.A. REVEL'SKY^[3], O.V. SOLOV'YOVA^[1]

A new approach to the control of drugs quality.

^[1] Federal Supervision Agency for Public Health and Social Development; ^[2] The Institution of Drugs Standardization of Federal Supervision Agency for Public Health and Social Development; ^[3] The chair of Analytical chemistry, Department of Chemistry, Moscow State University.

произведенных компаниями по запатентованной технологии, очень часто существенно выше терапевтической эффективности дженериков, произведенных по другой технологии. Различия в побочных эффектах для оригинальных препаратов и дженериков еще выше. Даже при приблизительно одинаковой терапевтической эффективности и биоэквивалентности оригинальных фармпрепаратов и дженериков для последних наблюдается в ряде случаев значимое число побочных эффектов при их отсутствии у первых. Можно предположить, что это происходит из-за различия в составе примесей и их содержании.

Обычный подход к сравнению оригинальных фармпрепаратов и соответствующих дженериков основан на опре-

1 Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

2 Институт стандартизации лекарственных средств федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

3 Кафедра аналитической химии, Химический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова.

делении биоэквивалентности (редко) и терапевтической эффективности (очень редко). Сопоставление профилей примесей (среднелетучих и нелетучих) для обоих продуктов не производится, т.к. не требуется. Определяются только заданные примеси такими методами, как высокоэффективная жидкостная (ВЭЖХ) и тонкослойная (ВЭТСХ) хроматография и гораздо реже — ВЭЖХ/МС. Газовая хроматография (ГХ) используется редко и только для определения заданных летучих растворителей. Отсутствует какой-либо тест-метод для быстрого сравнения физиологической активности оригинальных фармпрепаратов, соответствующих дженериков и фармацевтических субстанций.

Очень важным является выяснение ситуации с качеством дженериков как для фармацевтических компаний, выпускающих оригинальные фармпрепараты и соответствующие дженерики, так и для врачей, пациентов и государственных контролирующих организаций в России и за рубежом. Актуальным является также выяснение вопроса с качеством соответствующих фармацевтических субстанций, выпускаемых различными фирмами и используемыми для изготовления соответствующих фармпрепаратов.

Для решения задачи надежного сравнения качества оригинальных фармпрепаратов, соответствующих дженериков и фармацевтических субстанций нами разработана новая методология контроля, основанная на выделении примесей из соответствующей твердой матрицы методом сверхкритической флюидной экстракции (СФЭ) без использования растворителя либо методом жидкостной экстракции с последующим выделением примесей из экстракта методом хроматодистиляции и в присутствии сорбента и на переводе всего концентрата примесей в аналитический прибор. Регистрация примесей, содержащихся в концентрате, производится при использовании хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) с электронной, химической ионизацией (ЭИ и ХИ, соответственно) и фото- и фотохимической ионизацией при атмосферном давлении (ФИАД и ФХИАД, соответственно). В последних случаях обеспечивается наиболее достоверная информация о числе коэлюируемых

компонентов и их молекулярных массах, т.к. масс-спектры индивидуальных компонентов состоят только из молекулярного (M+) либо квазимолекулярного (MH+) иона. Признаком регистрируемой примеси является ее время удерживания, масс-спектр ЭИ и молекулярная масса и оценка содержания. При использовании газового хроматографа с атомно-эмиссионным детектором (ГХ/АЭД) дополнительными признаками является информация об элементах, присутствующих в молекулах примесей, и соотношения сигналов соответствующих элементов. Таким образом, благодаря анализу всего концентрата с использованием комплекса рассматриваемых аналитических методов обеспечивается получение многомерного профиля среднелетучих примесей, присутствующих в соответствующих продуктах и субстанциях, при этом обеспечивается более достоверное установление числа примесей (в 5—25 и более раз по сравнению с общепринятыми методами) и их идентификация.

Регистрация нелетучих примесей производится с использованием ВЭЖХ, ВЭТСХ и их сочетания of-line с масс-спектрометрией с ионизацией методами электрораспыления (ЭР), ХИАД, ФИАД и методом MALDI.

Наряду с этим проводится анализ выделенных фракций, соответствующих зарегистрированным примесям, методом элементного анализа на F, Cl, Br, P и S, разработанного нами, и методом реакционной ГХ/МС (ЭИ, ХИ), благодаря чему увеличивается достоверность идентификации нелетучих примесей по сравнению с существующими под-

ходами. Кроме того, проводится определение суммарного содержания всех примесей (среднелетучих и нелетучих), содержащих F, Cl, Br, P и S, разработанным нами методом, что позволяет судить о степени загрязнения исследуемых продуктов такими примесями (без их выделения).

Для быстрого сопоставления физиологической активности оригинальных фармпрепаратов, соответствующих дженериков и фармацевтических субстанций и оценки их опасности, нами проводится исследование влияния этих препаратов на состояние структуры мембран клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов и лимфоцитов). Известно, что любое изменение структурного состояния мембраны клетки приводит к изменению физико-химических свойств клетки (микровязкости, жесткости мембраны и т.д.). Увеличение жесткости мембраны выше критического значения приводит к изменению структуры и динамических свойств, несовместимых с правильным функционированием белковых компонентов мембраны.

Результаты наших предварительных исследований показали, что изученные нами фармпрепараты и соответствующие дженерики влияли различным образом на структурное состояние мембран клеток крови.

Таким образом, предложенный нами новый подход обеспечивает возможность быстрого обнаружения фальсификатов фармпрепаратов и сравнения качества оригинальных фармпрепаратов, дженериков и соответствующих фармацевтических субстанций.

кроме того...

В РФ на сегодняшний день существует не так много научных журналов в области клеточных технологий. Журнал «Клеточная Трансплантология и Тканевая Инженерия», издаваемый Издательством Института Стволовых Клеток Человека, публикует на своих страницах уникальные материалы клинического применения, исследований, законодательного регулирования, новости клеточных технологий у нас в стране и за рубежом. Председателем редакционного совета журнала является президент РАМН М.И. Давыдов, редакционный совет издания — известные специалисты в области клеточных технологий. Журнал распространяется по подписке и в розницу. Уже открыта подписка на 2007 г. Подписаться можно по каталогам Роспечати (индекс №20092), «Пресса России» (индекс №42083) и через редакцию журнала. Также в редакции можно приобрести архивные номера.