

## Зміст

**У ДП «Науково - експертний фармакопейний центр»***Гризодуб О.І.*Основні принципи, покладені в основу Державної Фармакопеї України  
Питання введення в дію та правовий статус Державної Фармакопеї України ..... 2*Піотровська А.Г.*

Формат загальних і окремих статей Державної Фармакопеї України ..... 7

*Левін М.Г.*Державна Фармакопея України  
Загальні положення ..... 10*Терно І.С.*Загальна структура та порівняльний огляд статей з методів аналізу  
і реактивів по ГФ XI і Державній Фармакопеї України ..... 12*Асмолова Н.М.*Загальні статті на фармако-технологічні випробування і лікарські форми  
Порівняння з ГФ XI ..... 23*Георгієвський Г.В.*Монографії Державної Фармакопеї України  
на лікарські субстанції ..... 31*Леонтьєв Д.А.*Валідація аналітичних методик і випробувань  
Система Фармакопейних стандартних зразків  
Державної Фармакопеї України ..... 36*Хованська Н.П.*Досвід роботи із загальними та окремими статтями  
Державної Фармакопеї України в лабораторії фармакопейного аналізу  
ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» ..... 43**Проблеми. Пошук. Рішення.***Яковлева Л.В., Бонгарєв Є.В.*

Сучасні методи сорбції в лікуванні різних захворювань (огляд літератури) ..... 48

*Левітін Є.Я., Севідова О.К., Рой І.Д.*Корозійна поведінка паяних сполук медичних виробів як обмежуючий  
фактор при виборі дезінфікуючих засобів ..... 55**Фітохімічні дослідження***Ковальова Т.М., Башура О.Г., Глазух Є.В., Половко Н.П.*Дослідження деяких умов екстрагування біологічно активних речовин  
при одержанні густого екстракту листя горіха грецького ..... 58**Стандартизація лікарських засобів***Доля В.Г.*

Методи контролю наявності механічних включень в ін'єкційних розчинах ..... 62

## У ДП «Науково - експертний фармакопейний центр»

Матеріали установочного семінару (15 листопада 2001р., м. Харків)

### Державна Фармакопея України – концепція, зміст, побудова

Гризодуб О.І.

доктор хім. наук, професор, заст. директора ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» із наукової роботи

#### Основні принципи, покладені в основу Державної Фармакопеї України Питання введення в дію та правовий статус Державної Фармакопеї України

Державна (національна) Фармакопея (ДФ) – відкритий та доступний громадянам країни інструмент впливу на якість лікарських засобів (ЛЗ). Перш за все, мова йдеться про професіоналів – широку фармацевтичну та медичну громадськість, яка безпосередньо бере участь в обговоренні вимог ДФ.

ДФ установлює той рівень вимог до якості ЛЗ, який держава гарантує своїм громадянам. Громадяни або організації можуть порівняти ці вимоги з вимогами Фармакопей інших країн, зробити відповідні висновки і вжити відповідні дії.

ДФ – це компроміс між прагненням до максимальної якості ЛЗ із боку держави і суспільства (як споживачів) і реальними можливостями національної промисловості, здатними цю якість забезпечити.

ДФ зачіпає інтереси різних груп населення та організацій: споживачів, виробників, контролюючих і експертних органів, навчальних закладів та ін.

##### *Інтереси промисловості*

ДФ - відкритий інструмент впливу промисловості на вимоги щодо якості ЛЗ, правова основа її взаємовідносин із реєструючими та контролюючими органами, оскільки вимоги ДФ для них також обов'язкові. Саме тому в розвинутих країнах ці структури чітко відділені від ДФ (хоча їхні співробітники і можуть брати участь у розробці Фармакопеї).

ДФ - один із найважливіших інструментів добросовісної конкурентної боротьби. Через своїх представників промисловість активно бере участь у розробці ДФ, перешкоджаючи встановленню нездійсненних для неї вимог і, навпаки, уводячи нові вимоги з метою недо-

пущення на вітчизняний ринок конкурентів із низькоякісною продукцією: як вітчизняних, так і (головним чином) іноземних.

Уведення принципів належної виробничої практики (НВП, GMP) неможливе без підвищення вимог до якості ЛЗ. У протилежному разі переоснащення підприємств стане економічно не вигідним, і такі підприємства програють у конкурентній боротьбі виробникам низькоякісної, але дешевої продукції.

Саме ДФ дозволяє законодавчо заборонити виробництво (й імпорт) такої продукції і знайти (шляхом відкритих дискусій) той оптимум, що дозволяє гармонійно розвиватися вітчизняній промисловості.

Уведення до ДФ нових методів і вимог породжує також потребу в новому обладнанні, що сприяє розвитку виробництва аналітичного і технологічного обладнання. Саме тому, наприклад, значна частина вимог Європейської Фармакопеї була інспірована промисловістю.

##### *Інтереси експертних і контролюючих органів*

ДФ – законодавча база для всіх інших нормативних документів, що регулюють якість ЛЗ, правова основа для роботи експертних і контролюючих органів. ДФ регламентує вимоги до змісту аналітичної нормативної документації (АНД), порядок проведення тестів АНД, приготування і використання реактивів, титрованих розчинів та ін. ДФ захищає експертні та контролюючі органи від необґрунтованих обвинувачень у суб'єктивізмі.

*Експертиза.* Якщо АНД відповідає ДФ, у випадку виявлення недостатності вимог АНД

для об'єктивного контролю якості ЛЗ, важко висунути претензії до експерта. У цьому разі відповідальність покладається на заявника, який не надав необхідні для експертизи матеріали.

Якщо АНД не відповідає ДФ, у разі будь-яких ускладнень із даним ЛЗ, відповідальність покладається на експерта.

**Контроль.** ДФ є головним інструментом контролюючих органів і дає їм великі права. Усі АНД мають відповідати ДФ. Якщо ЛЗ відповідає АНД, але сама АНД не відповідає ДФ, то препарат усе рівно варто бракувати за невідповідність ДФ.

Наприклад, в АНД на ін'єкційний препарат відсутній обов'язковий за ДФ розділ «Механічні включення». Такий препарат належить все рівно перевіряти на відповідність цьому розділу і, при невідповідності, бракувати. Саме так, зокрема, і були забраковані в 1995 році парентеральні антибіотики однієї індійської фірми, хоча вони цілком відповідали реєстраційній АНД.

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів може дозволити використання ЛЗ, що не відповідає яким-небудь вимогам ДФ (або АНД), але в цьому разі вона бере на себе відповідальність за всі можливі наслідки такого використання.

*Основні принципи, покладені в основу Державної Фармакопеї України*

1. Державна Фармакопея України (ДФУ) має бути цілком гармонізована з Європейською Фармакопеею (ЄФ).

2. Рівень вимог ДФУ має бути не нижче вимог до ЛЗ, прийнятих у рамках Міждержавної комісії зі стандартизації, реєстрації і контролю якості лікарських засобів, виробів медичного призначення і медичної техніки держав-учасниць СНА (тобто зберегти для вітчизняних підприємств можливість експорту в країні СНА).

3. ДФУ має враховувати реальні можливості вітчизняної фармацевтичної промисловості й системи контролю якості.

4. ДФУ має враховувати розходження систем якості підприємств, що працюють і не працюють в умовах GMP.

5. ДФУ має бути несуперечливим і самодостатнім документом.

*Схема побудови загальних статей і монографій ДФУ*

Назва
Адаптований переклад відповідного матеріалу Європейської Фармакопеї
N
<b>Національна частина: додаткові випробування, інформаційні та інші матеріали</b>

Така схема побудови загальних статей і монографій прийнята і в інших Фармакопеях, зокрема, у Британській Фармакопеї.

*Правовий статус ДФУ*

Державна Фармакопея України (ДФУ) – правовий акт, який містить загальні та окремі фармакопейні статті, що встановлюють загальні вимоги до якості лікарських засобів, а також методик їх контролю (Закон України "Про лікарські засоби").

Відповідно до п. 5 "Положення про державну реєстрацію нормативно-правових актів міністерств, інших органів виконавчої влади, органів господарського управління та контролю, що зачіпають права, свободи й законні інтереси громадян або мають міжвідомчий характер", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 28.12.92 № 731 (зі змінами та доповненнями від 15.06.94 № 420 та від 16.10.98 № 1640), на державну реєстрацію не подаються акти нормативно-технічного характеру (державні стандарти, будівельні норми і правила, тарифно-кваліфікаційні довідники, форми звітності та ін.).

ДФУ складається із фармакопейних статей, які, відповідно до Закону України "Про лікарські засоби", є нормативно-технічними документами. Тому цей акт не підлягає державній реєстрації в Міністерстві юстиції відповідно до Указу Президента України від 03.10.92 № 493 "Про державну реєстрацію нормативно-правових актів міністерств та інших органів виконавчої влади" (зі змінами № 493/98 від 21.05.98 ) і може застосовуватися без державної реєстрації" (Лист Міністерства юстиції № 33-28-1664 від 15.06.01).

### Правовий статус ДФУ, відображений у ДФУ

Державна Фармакопея України має законодавчий характер. Її вимоги, що висуваються до лікарських засобів, є обов'язковими для всіх підприємств і установ України, незалежно від їх форми власності, що виготовляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби.

Із введенням у дію ДФУ втрачає свою силу в Україні Державна Фармакопея СРСР XI видання (ГФ XI) як основний нормативний документ, що регламентує питання контролю і якості лікарських засобів. Втрачають свою силу також ті статті Державної Фармакопеї СРСР X видання, які ще мали чинність до теперішнього часу.

ДФУ суттєво відрізняється від ГФ XI: використовуються різні еталони для визначення ступеня забарвлення рідин, системи назв титрованих розчинів та ін. Тому в текстах усіх АНД необхідно наводити посилання тільки на ДФУ. Рівнобіжні посилання на ГФ XI при цьому неприпустимі. У тих випадках, коли все ж необхідно використовувати якісь матеріали, реактиви, еталони та ін. із ГФ XI, їх опис або приготування необхідно цілком наводити в тексті АНД. Виняток робиться для лікарської рослинної сировини, якість якої, до виходу відповідних статей ДФУ, може контролюватися за монографіями ГФ XI із використанням відповідних загальних статей ГФ XI ("Вступ").

### Статус монографій ДФУ

Обидві частини загальних статей і монографій ДФУ – європейська і національна – мають однакову силу.

Вимоги національної частини не поширюються на лікарські засоби, що випускаються в умовах GMP, визнаних у Європейському Співтоваристві («Вступ»).

У тому випадку, коли виробництво лікарського засобу не проводиться відповідно до вимог належної виробничої практики (НВП, GMP), встановлених у Європейському Співтоваристві, до даного лікарського засобу ставляться альтернативні вимоги, зазначені в національній частині статті, на що подається зазначення відразу після риси ("Загальні зауваження").

У тому випадку, коли субстанція певного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, її

якість може контролюватися безпосередньо відповідною монографією ДФУ.

У решті випадків якість субстанцій контролюється за АНД, затвердженою уповноваженим органом. Рівень вимог АНД має бути не нижчим за вимоги відповідної монографії ДФУ («Субстанції», п. 8-9).

### Особливості використання монографій ГФУ

#### Розділ ВИРОБНИЦТВО

Згідно ЄФ, усі лікарські засоби мають вироблятися за умовами GMP.

Описані у Фармакопеї продукти можуть вироблятися відповідно до вимог, прийнятих в Україні.

Ця фраза з національної частини дає можливість обійти вимогу ЄФ.

#### Розділ ВЛАСТИВОСТІ

Якщо на продукт, описаний у монографії, немає Сертифіката відповідності ЄФ або ДФУ, інформація, наведена в цьому розділі, за відсутності інших зазначень, являє собою вимоги, за винятком інформації, наведеної в дужках ("Загальні зауваження").

У відповідності до ЄФ, розділ «Властивості» («Опис», «Розчинність») має інформаційний, необов'язковий, характер. Однак це відноситься тільки до субстанцій, що виробляються за умовами GMP. Для решти субстанцій (а їх поки що в Україні більшість) вимоги цього розділу є обов'язковими.

### Субстанції

(стислі підсумки)

1. Якість субстанції регламентується вимогами відповідної монографії Державної Фармакопеї України і/або АНД, затвердженої уповноваженим органом.

2. Усі субстанції, що застосовуються для виробництва готових лікарських засобів, мають відповідати вимогам відповідної монографії ДФУ.

3. У разі, коли субстанція певного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, її якість може контролюватися безпосередньо відповідною монографією ДФУ.

4. В інших випадках якість субстанцій контролюється АНД, затвердженою уповноваженим органом. Рівень вимог такої АНД має бути не нижче вимог відповідної монографії ДФУ.

### *Субстанції Залишкові кількості органічних розчинників*

Вміст залишкових кількостей органічних розчинників, які використовуються при одержанні субстанції, має відповідати вимогам статті «Залишкові кількості органічних розчинників» (5.4). До уповноваженого органу треба подати інформацію про всі розчинники, які використовуються при виробництві субстанції, і обґрунтування вибору розчинників, контрольованих в АНД. Наявність у субстанції інших розчинників у концентраціях, що перевищують 10 % від регламентованих статтею (5.4), є ознакою використання незареєстрованої технології виробництва субстанції. Така серія субстанції може використовуватися лише після спеціального дозволу уповноваженого органу.

### *Термін придатності*

Термін придатності субстанції — це проміжок часу, протягом якого виробник субстанції гарантує її відповідність вимогам АНД при дотриманні умов зберігання. Протягом цього терміну придатності субстанцію можна використовувати для виробництва готових лікарських засобів, за умови відповідності її вимогам АНД.

### *Сертифікат відповідності*

У 1997 році ЄФ проголосила принцип «прозорості» (transparency) монографій. Відповідно до цього принципу в монографії на субстанцію обов'язково зазначаються домішки, контрольовані тестами даної монографії. Це пов'язано з тим, що монографії ЄФ розробляються на основі профілів домішок субстанцій, інформація про технології (назвемо їх фармакопейними) виробництва яких представлена до ЄФ.

Субстанції, вироблені за іншими, нефармакопейними, технологіями, можуть мати домішки, що не контролюються тестами монографії ЄФ. Тому якість таких субстанцій не може контролюватися за монографією ЄФ. У зв'язку з цим у 1997 році ЄФ заявила, що сам по собі факт відповідності конкретної субстанції вимогам монографії ЄФ ще не свідчить про її якість. Необхідно підтвердити, що дана субстанція виробляється за фармакопейною технологією.

Це підтвердження ЄФ проводить, видаючи виробнику субстанції «Сертифікат відповідності монографії ЄФ» (СВ), у якому зазначено, що якість субстанції, виробленої за да-

ною технологією, може головним чином (споживач може ввести і свої додаткові тести) контролюватися за певною монографією ЄФ із додатковими тестами (приводяться тести і вимоги) або без них. Процедура сертифікації регулюється Резолюцією AP-CRS(99)4 Ради Європи і визнана Фармакопеями всіх держав-учасниць ЄФ, зокрема Великобританією. Список СВ ЄФ періодично публікується в Pharmeuropa — офіційному друкованому виданні ЄФ.

ДФУ базується на ЄФ, тому в Україні також буде створюватися система СВ. На жаль, в Україну поки надходить дуже мало субстанцій із такими сертифікатами. Тому паралельно буде створюватися система сертифікатів відповідності монографії ДФУ, що будуть діяти при відсутності сертифікатів ЄФ. Процедура сертифікації буде підготовлена і затверджена у встановленому порядку.

### *Правова база створення і введення в дію ГФУ*

19.03.97 р. Постанова Кабінету Міністрів № 244 «Про заходи щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив Європейського Союзу, санітарних, екологічних, ветеринарних, фітосанітарних норм та міжнародних і європейських стандартів»

29.12.97 р. Україна — спостерігач у Європейській Фармакопеї.

14.03.98 р. Технічне завдання Держкоммедбіопрому Фармакопейному комітету на розробку ДФУ.

11.06.98 р. Указ Президента України № 615/98 «Про затвердження стратегії інтеграції України до Європейського Союзу».

12.06.98 р. Постанова Кабінету Міністрів України № 852 «Про запровадження механізму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу».

5.04.00 р. План заходів по забезпеченню реалізації стратегії інтеграції України до Європейського Союзу на 2000 р. Розпорядження Прем'єр-міністра № 26402/23, розділ 1, підрозділ 2, п. 9 на розробку в 2000 р. ДФУ, гармонізованої з Європейською Фармакопеєю.

12.03.01 р. Наказ Міністра охорони здоров'я № 95 «Про затвердження і введення в дію ДФУ» ДФУ вводиться в дію з 01.10.01 р.

11.07.01 р. Наказ Міністра охорони здоров'я № 281 «Про запровадження Державної Фармакопеї України 1 видання».

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ  
із НАКАЗУ від 12.03.2001 № 95

**ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ І ВВЕДЕННЯ В ДІЮ  
ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ  
(І ВИДАННЯ)**

1. Затвердити та ввести в дію з 01.10.2001 р. Державну Фармакопею України, І видання.

2. Вважати такими, що не застосовуються на території України з 1 жовтня 2001 р., Державну Фармакопею СРСР Х видання, введenu в дію з 01.07.69 р., та статті Державної Фармакопеї СРСР XI видання, введеної в дію, 1-й випуск з 01.01.88 р., 2-й випуск — з 01.01.90 р. за переліком, який додається.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ  
ІЗ НАКАЗУ від 11.07.2001 № 281

**ПРО ЗАПРОВАДЖЕННЯ ДЕРЖАВНОЇ  
ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ  
І ВИДАННЯ**

Встановити наступні терміни запровадження Державної Фармакопеї України І видання (далі ДФУ І):

- з 1 квітня 2002 р. аналітичні нормативні документи (далі АНД) на лікарські засоби мають бути приведені у відповідність до вимог ДФУ І, за виключенням АНД на стерильні лікарські засоби, які мають бути приведені у відповідність до вимог загальної статті ДФУ І "2.6.1 «Стерильність» з 1 січня 2005 р.;

- діючі АНД України на лікарські засоби мають бути приведені у відповідність до вимог ДФУ І та діючих на той час Доповнень до ДФУ І після закінчення терміну дії цих АНД;

- АНД СРСР на лікарські засоби мають бути приведені у відповідність до вимог ДФУ І та діючих на той час Доповнень до ДФУ І до 1 січня 2004 р.

*Введення в дію ДФУ*

1. Відповідно до Наказу № 95 Міністерства охорони здоров'я України :

- починаючи з 1 жовтня 2001 року, підприємства можуть вносити до АНД вимоги ДФУ.

2. Відповідно до Наказу № 281 Міністерства охорони здоров'я України :

- починаючи з 1 квітня 2002 року, усі АНД, що вводяться або переглядаються, мають відповідати вимогам ДФУ;

- виключення робиться для розділу 2.6.1 «Стерильність», що вводиться з 01.01.2005 року;

- діючі АНД можуть не переглядатися відповідно до ДФУ до кінця терміну їхньої дії;

- АНД колишнього СРСР зберігають свою силу до 1 січня 2004 року.

Як видно, пропонується м'який варіант переходу до вимог ДФУ. Необхідність уведення виключення для розділу «Стерильність» пов'язана з тим, що ДФУ вимагає проведення випробувань на стерильність у ламінар-боксі класу А, розташованому в чистому приміщенні класу В. Оскільки такі умови в Україні поки не створені, наданий час для їхнього створення.

Пиотровская А.Г.

ученый секретарь ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

## Формат общих и частных статей Государственной Фармакопеи Украины

Официально создание Государственной Фармакопеи Украины началось в феврале 1998 года. Предпосылкой этому послужило Постановление Кабинета Министров Украины № 244 от 19 марта 1997 года «Про заходи щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив Європейського Союзу, санітарних, екологічних, ветеринарних, фітосанітарних норм та міжнародних і європейських стандартів».

Во исполнение этого Постановления Государственным комитетом по медицинской и микробиологической промышленности Украины 27 февраля 1998 года был издан приказ № 27, подписанный Первым заместителем Председателя Госкоммедбиопроба Виктором Тимофеевичем Чумаком, в котором разработка монографий, общих статей и издание Государственной Фармакопеи Украины поручалось Фармакопейному комитету Украины.

Хотелось бы отметить, что Фармакопейный комитет, начиная с момента своего создания и по июль 2001 года, работал над повышением уровня требований к качеству лекарственных средств, поступающих на рынок Украины, путем внедрения передовых зарубежных требований в АНД на конкретные лекарственные средства. В 1997 году выходят: государственная фармакопейная статья ГФС 42У-001-97 на Спирт этиловый 96 %, общая фармакопейная статья ГОФС 42У-1-97 «Остаточные количества органических растворителей» и Дополнение № 1 к общей статье Государственной фармакопеи СССР XI издания «Испытание на микробиологическую чистоту».

С изданием в 1998 году приказа Госкоммедбиопроба № 27 начинается интенсивная работа над созданием ГФУ и поисками ее финансирования. Несмотря на многократные и повсеместные попытки, пути финансирования создания Фармакопеи так и не были найдены, и ГФУ создавалась за счет прибыли Фармакопейного комитета от экспертизы материалов аналитических нормативных документов (АНД) на лекарственные средства.

Одним из важнейших вопросов создания Государственной Фармакопеи Украины является вопрос о формате и стиле Фармакопеи. Следует отметить, что вопросами обработки

стиля АНД Фармакопейный комитет занимался с момента своего создания. Результатом этого явилась разработка Методических указаний «Индивидуальные лекарственные вещества и готовые лекарственные средства. Основные показатели качества и методы контроля», опубликованных в 1996 году в журнале «Фармаком». В дальнейшем они были положены в основу «Методических указаний по разработке проектов нормативной документации на лекарственные средства, представляемые на регистрацию в государства-участники СНГ», утвержденных Решением Совета по сотрудничеству в области здравоохранения СНГ 18 апреля 1997 года.

Каждому, кто в своей работе пользуется фармакопеями, известно, что Фармакопеи США, Великобритании и Европейская Фармакопея, отличаются друг от друга и, тем более, от ГФС СССР по построению и стилю изложения. Независимая Украина до настоящего времени использует в качестве официальной ГФС СССР, и все АНД на лекарственные средства построены по ее принципу и стилю.

Стиль и изложение ГФС СССР отличаются от стиля Европейской Фармакопеи (ЕФ), на которую, согласно решению Правительства, ориентирована ГФУ. Например:

1. В ГФС СССР приготовление испытуемого раствора (пробоподготовка) приводилось в начале раздела, а приготовление реактивов и стандартных растворов выносилось в примечание к разделу. В ЕФ приготовление испытуемых растворов, растворов сравнения и растворов стандартных образцов помещено в начале раздела.

2. Требования раздела «Описание» в АНД и монографиях на субстанции в ГФС СССР являются обязательными, а в Европейской Фармакопее требования подраздела «Описание» входят в раздел «Свойства» и являются рекомендательными.

3. Общие статьи ЕФ на лекарственные формы содержат как статьи с общими требованиями к лекарственным формам (например, статьи «Таблетки», «Капсулы», «Гранулы»), так и статьи на лекарственные формы, классифицируемые по способам и путям их введения (например, статьи «Лекарственные средства для вагинального применения»,

«Лекарственные средства для ректального применения», «Ушные лекарственные средства»). Тогда как ГФ СССР содержит только общие статьи на лекарственные формы.

В начале работы над ГФУ была предпринята попытка совместить содержание и стиль ЕФ со стилем ГФ СССР, потому что весь массив АНД на лекарственные средства составлен в стиле ГФ СССР. Такое положение сохранилось и до настоящего времени. Попытка совмещения стилей вызвала жаркие дискуссии при рассмотрении статей Фармакопей на специализированных экспертных комиссиях и Бюро Президиума Фармакопейного комитета. Для решения этой проблемы Фармакопейный комитет обратился в Европейскую фармакопейную комиссию с вопросом: «Разрешено ли стране-наблюдателю использовать, с соответствующей ссылкой, Европейскую Фармакопею в целом или ее отдельные фрагменты в качестве официальных нормативных документов – составных частей национальной Фармакопей?» От Директора Европейской фармакопейной комиссии доктора А. Артиж был получен следующий ответ: «Да. Стране-наблюдателю разрешено использовать с соответствующей ссылкой Европейскую Фармакопею, как в целом, так и отдельные ее части в качестве официальных нормативных документов, рассматриваемых как часть Национальной Фармакопей».

В конце 1997 - начале 1998 года сформировалась и основная концепция построения ГФУ, которая состоит в том, что все статьи ГФУ, как общие, так и монографии, представляют собой адаптированный перевод статей ЕФ и, при необходимости, дополнены национальной частью. Хотелось бы отметить, что в 1997 году вышла Чешская Фармакопея, построенная аналогичным образом, также построена и Британская Фармакопея 2001 года. Что значит «при необходимости»? ЕФ является обязательной для всех стран-участниц ЕС, каждая из которых имеет свою национальную Фармакопею и внутренние требования, гармонизованные с требованиями ЕС. К тому же это страны с развитым фармацевтическим сектором, где лекарственные средства производятся в соответствии с правилами GMP, которые обязательно предусматривают валидацию всех технологических стадий производства, необходимый контроль в процессе производства и, как следствие, выпуск серии продукции однородной по качеству. Поэтому общие статьи ЕФ, описываю-

щие лекарственные формы, носят общий характер и содержат мало конкретных требований собственно к лекарственным формам. Поскольку ни в бывшем СССР, ни сегодня в Украине лекарственные средства не производились и не производятся в соответствии с правилами GMP, то в ГФ СССР предусматривался более детальный контроль конечного продукта, т.е. лекарственных форм. Этот же принцип и эти же требования положены в основу национальной части статей ГФУ, в которой также учтен опыт, накопленный Фармакопейным комитетом за годы его работы с материалами АНД. По мере перехода в Украине производства лекарственных средств на производство в соответствии с правилами GMP исчезнет необходимость контроля лекарственных средств в соответствии с требованиями национальной части статей ГФУ.

Стиль ГФУ отработывался на протяжении всей работы над ней. Так, например, название статьи ГФ XI издания «Пирогенность», которое отражало нежелательное действие, оказываемое препаратом (т.е. повышение температуры тела), заменено на более конкретизированное - «Пирогены», т.е. определение веществ, вызывающих повышение температуры тела. Название статьи «Токсичность», которое можно понимать как токсичность самого препарата, заменено на более правильное - «Аномальная токсичность», т.е. токсичность, не присущая самому препарату.

В стиле построения ГФУ можно выделить несколько основных моментов:

1. Все статьи ГФУ, за исключением раздела «Реактивы», который представляют собой адаптированный перевод текста ЕФ, состоят из двух частей: первая - адаптированный перевод текстов ЕФ, вторая — национальные требования.

2. Разделы ГФУ «Методы анализа», «Реактивы», «Общие тексты» имеют нумерацию согласно ЕФ; это связано с тем, что они имеют перекрестные ссылки с другими общими статьями Фармакопей и монографиями, а также для удобства создания дополнений к ГФУ, поскольку в первое издание ГФУ вошли не все тексты ЕФ, 3-его издания.

3. Общие статьи на лекарственные формы и монографии включены в ГФУ в порядке украинского алфавита для удобства их поиска.

4. В названии монографий на субстанции первым указано украинское название, затем латинское и английское.

5. Монографии ЕФ содержат следующие разделы: «Вступительная часть», «Производство» (для некоторых монографий), «Свойства», «Идентификация», «Испытания на чистоту», «Количественное определение» и «Хранение», которые, в свою очередь, состоят из подразделов. Например, раздел «Испытания на чистоту» состоит из подразделов: «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Тяжелые металлы», «Хлориды», «Сульфатная зола», «Сопутствующие примеси» и др.

Также одним из важных моментов работы над Фармакопеей Украины явилось создание официального украинского фармакопейного языка, которому до разработки ГФУ, к сожалению, не уделялось должного внимания. Он формировался в процессе работы над ГФУ под руководством кандидата филологических наук Быковой Лидии Георгиевны, доцента кафедры украинской филологии Харьковского национального университета.

Ранее существовали отдельные попытки составления аналитических нормативных документов на украинском языке, в которых можно было встретить немало разночтений.

Например, термин «Подлинність» обозначали как «Ідентифікація», «Тотожність», «Справжність», «Автентичність». В ГФУ введен термин «Ідентифікація», который, на наш взгляд, более верно отражает суть испытаний, описанных в этом разделе, а именно, экспериментально подтвердить с достаточной степенью вероятности, что вещество соответствует заявленному названию. Или термин «таблетки, покрытые оболочкой». Было несколько вариантов перевода на украинский язык: «таблетки, вкриті оболонкою», «таблетки, укриті оболонкою», «таблетки, покриті оболонкою». Наиболее приемлемым, учитывая нюансы толкования, сочли вариант «таблетки, покриті оболонкою», поскольку слова "укриті" і "вкриті" больше соответствуют понятиям "укрытый чем-то", "спрятанный". И таких примеров по отработке терминов можно привести множество, однако, проще использовать уже отработанную терминологию.

В основу формирования терминологии был положен принцип ее соответствия требованиям Директив ЕС и стандартам Международной организации по стандартизации (ISO).

Сегодня, после выхода ГФУ, официальный украинский фармакопейный язык можно

считать сформировавшимся, что позволит исключить все разночтения и неточности в терминах и определениях.

Наличие украинского фармакопейного языка является очень важным моментом для фармацевтического сектора Украины, потому что он используется не только при составлении АНД на лекарственные средства, а также при составлении технологических регламентов, создании нормативной базы надлежащей производственной практики, систем обеспечения качества и т.д.

Существует также еще один важный аспект применения украинского фармакопейного языка — он может быть использован для обучения студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских университетов и институтов.

С выходом ГФУ, стиль и формат которой гармонизованы с ЕФ, стала возможной дальнейшая гармонизация АНД на лекарственные средства с европейскими стандартами. Согласно Приказу Минздрава Украины № 95 от 12.03.2001 г. ГФУ вводится в действие с 01.10.2001 г. Приказ Минздрава № 281 от 11.07.2001 г. вводит в действие ГФУ поэтапно.

С 1 апреля 2002 года разрабатываемые и пересматриваемые АНД на лекарственные средства должны быть приведены в соответствие с требованиями ГФУ. Следует учесть, что названия разделов, субстанций, приготовление реактивов, титрованных растворов и т. д. должны быть приведены в редакции ГФУ. Нормативные требования к качеству, утвержденные основным потребителем лекарственных средств - Министерством здравоохранения Украины, являются обязательными, как для производителей, так и для структур Минздрава, имеющих отношение к обращению лекарственных средств.

В итоге, нам удалось создать первое издание ГФУ, которое даст возможность производителям выпускать препараты, соответствующие Европейским стандартам, контролирующим органам - проверять их в соответствии с Европейскими стандартами, экспертным органам - использовать ГФУ при проверке соответствия II части регистрационного досье на лекарственные средства Европейским требованиям, а критикам даст возможность внести свои предложения по усовершенствованию ГФУ.

Левин М.Г.

доктор хим. наук, зав. отделом ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

## Государственная Фармакопея Украины Общие положения

Данное сообщение является кратким вступлением к докладам по конкретным разделам Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), которые подготовили сотрудники отдела ГФУ.

### 1. Общие замечания

Материалы, изложенные в этом разделе, имеют определяющее значение для правильного понимания, а, следовательно, и корректного использования ГФУ.

Очевидно, изучение ГФУ следует начинать со статьи «Общие замечания» и статьи «Субстанции».

Остановимся на тех положениях, понимание которых может представить некоторые трудности или может привести к неоднозначности, чего коллектив создателей ГФУ старался избежать.

*Единицы измерения*, приведенные в Фармакопее, представлены в системе СИ, которая является международным стандартом и принята в Украине, *химические названия* приведены в соответствии с рекомендациями IUPAC (Международного Союза по теоретической и прикладной химии) и в соответствии с названиями Европейской Фармакопеи.

### 1.2. Другие положения, которые распространяются на общие статьи и монографии

*Количество вещества*. При описании количественного определения или испытания с численно заданными пределами количество вещества, необходимое для проведения испытания, указано приблизительно. В действительности оно может отклоняться в пределах  $\pm 10\%$  от указанного количества. Необходимо взять точную навеску анализируемого вещества (или отмерить его каким-либо другим способом) и все вычисления производить для этого точного количества вещества. Например, в разделе количественное определение указана навеска 0.25 г (или 0.250 г или 0.2500 г, что, несмотря на различное описание, одно и то же). Это значит, что на аналитических весах берется любая навеска в диапазоне от 0.2250 г до 0.2750 г, например,

0.2378 г. Эта величина в дальнейшем используется для расчетов.

Если пределы испытания заданы не численно, а определяются путем сравнения со стандартным образцом при тех же условиях, для испытания берут точно указанное количество вещества.

Реактивы всегда берут в точно указанных количествах.

Если значения массы навесок или объемов не используют для дальнейших расчетов, точность их взятия (отмеривания, отвешивания) должна согласовываться с указанной в статье точностью. Точность взвешивания должна быть  $\pm 5$  единиц после последней указанной цифры. Например, навеску 0.25 г следует понимать, как лежащую в интервале 0.245 г - 0.255 г.

Объемы отмеривают следующим образом. Если после десятичной точки стоит 0 или число, заканчивающееся 0 (например, 10.0 мл или 0.50 мл), требуемый объем отмеривают с помощью пипетки, мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку. Микролитры отмеривают с помощью микропипетки или микрошприца.

### 1.3. Общие статьи

Общей статьи «Контейнеры» в ГФУ пока нет. В настоящее время в полном объеме действуют все установленные санитарно-гигиенические нормы.

### 1.4. Монографии

#### *Свойства*

Информация, приведенная в этом разделе, носит рекомендательный характер.

В соответствии с ГФ XI выполнение требований, изложенных в этом разделе, было обязательным. Однако, в общей статье ГФУ «Субстанции» дается четкое разъяснение, как действовать при решении вопроса о рекомендательном или обязательном характере подраздела «Свойства». В том случае, когда на продукт, описанный в монографии, нет Сертификата соответствия монографии ЕФ или ГФУ, информация, приведенная в этом

разделе, если нет других указаний, представляет собой требования, за исключением информации, приведенной в скобках.

В некоторых монографиях имеются подразделы "*Первая идентификация*" и "*Вторая идентификация*". Обычно используют первую идентификацию. Если имеется гарантия, что данная серия субстанции была ранее сертифицирована на соответствие всем требованиям монографии, испытания из второго подраздела могут использоваться вместо испытаний из первого подраздела.

Такой подход позволяет, в некоторых случаях, избежать идентификации с использованием иногда труднодоступного инструментального метода, в основном, ИК.

### *Испытания и количественное определение*

**Область применения.** Эти требования не рассчитаны на охват всех возможных примесей. В частности, из того, что примесь не определяется с помощью описанных испытаний, не следует делать вывод, что она допустима, если здравый смысл и надлежащая фармацевтическая практика не допускают ее присутствия.

Совершенно очевидно, что это соотносится с GMP и сертификатом соответствия монографии ЕФ. Обнаружение в субстанции «неположенной» примеси вызывает целый ряд вопросов и, в принципе, может привести к ее браковке. Однако, это вопрос скорее административный, чем научный, кроме того случая, когда известно, что эта примесь высокотоксична/ мутагенна/аллергенна/ канцерогенна и проч.

В общей статье «Субстанции» дается четкое разъяснение административных аспектов такого рода решения.

В монографиях указано, какие примеси контролирует раздел «Сопутствующие примеси», приведены структурные и молекулярные формулы примесей и их массы. Следует отметить, что в субстанции могут обнаруживаться не только эти указанные примеси, а также возможные следовые количества других сопутствующих примесей. Если субстанция содержит примесь, которая не контролируется этим испытанием, в количестве свыше 0.1 %, это может означать, что субстанция получена по другой (не разрешенной уполномоченным органом) технологии, или что используемая производителем технология не обеспечивает защиты от загрязнения посто-

ронными примесями. Такая серия субстанции может использоваться только после специального разрешения уполномоченного органа.

### Указание и допустимый предел примесей.

В монографиях примерное допустимое содержание примеси или суммы примесей может быть указано в скобках только для информации. Если для данной примеси не указано использование стандартного образца, ее содержание может быть выражено исходя из номинальной концентрации вещества, используемого для приготовления указанного в монографии раствора сравнения (если нет других указаний).

Например, увидев в тексте монографии нормирование «0.1 %» (некой примеси) следует понимать, что это весьма ориентировочная величина, во-первых, потому, что стандартизация ведется по другому веществу, а во-вторых, потому что это определение проводится в полуколичественном варианте. Поэтому очень важно соблюдать дух и букву монографии, проводить определение в соответствии с приведенной методикой.

**Пределы.** Указываемые пределы основываются на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики; в них уже учтены обычные аналитические погрешности, допустимый разброс при производстве и приготовлении, а также ухудшение качества в процессе хранения в пределах, которые считаются приемлемыми. При определении соответствия продукта требованиям монографии к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

Результат, полученный в испытании, округляют до указанного в пределе количества значащих цифр (если нет других указаний). При этом последнюю цифру увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна пяти. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше пяти, последнюю цифру оставляют неизменной.

Например, при верхнем пределе 101.0 % получили 101.05/6/7/8/9, округлили, как указано выше, получили 101.1 % и забраковали препарат, а получили 101.0/1/2/3/4, округлили, получили 101.0 и не забраковали.

Из представленного материала видно, насколько важно внимательное прочтение всей Фармакопеи и, особенно, раздела «Общие замечания» и статьи «Субстанции».

Терно И.С.

канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник отдела ГФУ по направлению  
"Общие статьи на методы анализа"

## Общая структура и сравнительный обзор статей на методы анализа и реактивы по ГФ XI и Государственной Фармакопее Украины

Общие статьи на методы анализа лекарственных средств (ЛС) и реактивы формировались на основании одного из основных требований, взятых за основу при разработке Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) – ее соответствия Европейской Фармакопее (ЕФ).

Однако реальность сегодняшнего дня - невозможность всем отечественным фармацевтическим предприятиям в короткий срок перейти на требования Надлежащей производственной практики (GMP), более низкий уровень аналитического оборудования на отечественном производстве поставила задачу обобщить передовой Европейский и традиционно сложившийся в Украине уровень требований к анализу ЛС.

Поскольку до разработки отечественной Фармакопее в Украине действовала Государственная Фармакопея СССР XI изд. (ГФ XI), в первую очередь встала задача учесть накопленный опыт и традиции ГФ XI, в тех случаях, когда это возможно и целесообразно.

В ГФУ включено более 80 общих статей на методы анализа, которые охватывают следующие разделы:

2.2. **Физические и физико-химические методы** (30 статей);

2.3. **Идентификация** (4 статьи);

2.4. **Испытания на предельное содержание примесей** (29 статей);

2.5. **Методы количественного определения** (10 статей);

2.6. **Биологические испытания** (7 статей);

2.7. **Биологические методы количественного определения** (1 статья);

2.9. **Фармако-технологические испытания**<sup>(1)</sup>;

5. **Общие тексты** (4 статьи).

<sup>(1)</sup> – Раздел 2.9. не является предметом данного обзора.

Соответствие общих статей на методы анализа, включенных в ГФУ, статьям ГФ XI представлено в Табл. 1.

### Комментарии к Табл. 1

Основная часть статей на методы анализа, включенных в ГФУ, имеет соответствующие по названию аналоги в ГФ XI.

Классификация общих статей на методы анализа отличается от классификации ГФ XI, например, раздел "Химические методы анализа" (ГФ XI) включает статьи, аналоги которых в ГФУ, как и в ЕФ, классифицированы как "Методы количественного определения".

В главу "Методы анализа" включены общие статьи на фармако-технологические испытания в отличие от ГФ XI, где приводятся только методики этих испытаний в статьях на лекарственные формы. Эти статьи не являются предметом данного обзора.

В ГФУ не включены статьи на методы анализа лекарственного растительного сырья.

В ГФУ включен ряд статей и подразделов, аналоги которых отсутствуют в ГФ XI. Это следующие статьи:

#### **физико-химические методы**

"Осмоляльность"

"Валидация аналитических методик и испытаний"

"Гидроксильное число"

"Перекисное число"

"Неомыляемые вещества"

#### **биологические методы**

"Бактериальные эндотоксины"

"Биологические индикаторы стерилизации"

"Эффективность антимикробных консервантов",

а также в разделе 2.3. "Идентификация" - 11 подразделов и в разделе 2.4. "Испытания на предельное содержание примесей" - 22 статьи.

Общие статьи на физико-химические и биологические методы анализа, вошедшие в ГФУ, по структуре можно условно разделить на четыре группы:

1. Статьи, представляющие собой только адаптированный перевод соответствующей статьи ЕФ. Таких статей немного, они составляют около 10 % общего числа статей на методы анализа. Это следующие статьи:

#### **физико-химические методы**

"Определение прозрачности и степени мутности жидкостей"

"Оптическое вращение"

"Температурные пределы перегонки"

"Потеря в массе при высушивании"

"Неомыляемые вещества"

Таблица 1

Общие статьи на методы анализа. Соответствие классификации и названий по ГФУ и ГФ XI

ГФУ	ГФ XI
<b>2.2. Физические и физико-химические методы</b>	
	<b>Химические методы</b>
2.2.1. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей	Определение прозрачности и степени мутности жидкостей
2.2.2. Определение степени окраски жидкостей	Определение окраски жидкостей
	<b>Физико-химические методы</b>
2.2.3. Потенциометрическое определение pH	Определение pH
2.2.4. Взаимосвязь между реакцией раствора, при близительным значением pH и цветом индикаторов	Индикаторы (только Табл.3. «Интервалы pH и изменения цвета индикаторов»)
	<b>Физические методы</b>
2.2.5. Относительная плотность	Определение плотности
2.2.6. Показатель преломления (индекс рефракции)	Определение показателя преломления (рефрактометрия)
2.2.7. Оптическое вращение	Определение показателя преломления (поляриметрия)
2.2.8. Вязкость (3 статьи 2.2.9-2.2.11)	Определение вязкости жидкостей
2.2.11. Температурные пределы перегонки	Определение температурных пределов перегонки
	<b>Химические методы.</b>
2.2.11. Определение воды методом отгона	В статье «Определение летучих веществ и воды» («Определение воды»)
	<b>Физические методы</b>
2.2.14.-2.2.17. Температура плавления (4 статьи)	Определение температуры плавления
	<b>Физико-химические методы</b>
2.2.18. Температура затвердевания	Определение температуры затвердевания
2.2.19. Амперометрическое титрование	В статье «Электрометрические методы титрования» («Амперометрическое титрование с двумя индикаторными электродами»)
2.2.20. Потенциометрическое титрование	В статье «Электрометрические методы титрования» («Потенциометрическое титрование»)
	<b>Физические методы</b>
2.2.22.-2.2.23. Атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия (2 статьи)	Эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия
<b>2.2. Физические и физико-химические методы</b>	<b>Физико-химические методы</b>
2.2.27. Тонкослойная хроматография	В статье «Хроматография» ( Хроматография в тонком слое сорбента )
2.2.28. Газовая хроматография	В статье «Хроматография» (Газовая хроматография)
2.2.29. Жидкостная хроматография	В статье «Хроматография» (Высокоэффективная жидкостная хроматография)
	<b>Химические методы</b>
2.2.32. Потеря в массе при высушивании	В статье «Определение летучих веществ и воды» («Метод высушивания»)
2.2.35. Осмоляльность	В ГФ XI отсутствует

5

Таблица 1 (продолжение)

## Общие статьи на методы анализа. Соответствие классификации и названий по ГФУ и ГФ XI

ГФУ	ГФ XI
	<b>Физико-химические методы</b>
N Титрование в неводных растворителях	Титрование в неводных растворителях
N Валидация аналитических методик и испытаний	В ГФ XI отсутствует
	<b>Химические методы</b>
<b>2.3. Идентификация (4 статьи 2.3.1.-2.3.4.)</b>	Общие реакции на подлинность
<b>2.4. Испытания на предельное содержание примесей (28 статей)</b>	Испытания на чистоту и допустимое содержание примесей
<b>2.5. Методы количественного определения</b>	<b>Химические методы</b>
2.5.1. Кислотное число	Кислотное число
2.5.2. Эфирное число	Эфирное число
2.5.3. Гидроксильное число	В ГФ XI отсутствует
2.5.4. Йодное число	Йодное число
2.5.5. Перекисное число	В ГФ XI отсутствует
2.5.6. Число омыления	Число омыления
2.5.7. Неомыляемые вещества	В ГФ XI отсутствует
2.5.9. Определение азота после минерализации серной кислотой	Определение азота в органических соединениях
2.5.11. Комплексометрическое титрование	Комплексометрическое титрование
2.5.12. Определение воды полумикрометодом	Метод титрования реактивом К.Фишера
<b>2.6. Биологические испытания</b>	<b>Методы микробиологического контроля лекарственных средств</b>
2.6.1. Стерильность	Испытание на стерильность
	<b>Биологические методы контроля качества лекарственных средств</b>
2.6.8. Пирогены	Испытание на пирогенность
2.6.9. Аномальная токсичность	Испытание на токсичность
2.6.11. Депрессорные вещества	Испытание на содержание веществ гистаминоподобного действия
	<b>Методы микробиологического контроля лекарственных средств</b>
2.6.12.-2.6.13. Микробиологическая чистота (2 статьи)	Испытание на микробиологическую чистоту
2.6.14. Бактериальные эндотоксины	В ГФ XI отсутствует
<b>2.7. Биологические методы количественного определения</b>	<b>Методы микробиологического контроля лекарственных средств</b>
2.7.2. Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом	Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар
<b>2.9. Фармако-технологические испытания</b>	В качестве отдельных статей в ГФ XI отсутствуют (описание методов включено в статьи на лекарственные формы)
<b>5. Общие тексты</b>	<b>Общие методы анализа</b>
5.1.1. Методы приготовления стерильных продуктов	Стерилизация
5.1.2. Биологические индикаторы стерилизации	В ГФ XI отсутствует
5.1.3. Эффективность антимикробных консервантов	В ГФ XI отсутствует
5.1.4. Микробиологическая чистота лекарственных средств	В ГФ XI отсутствует

**биологические методы**

*"Методы приготовления стерильных продуктов"*

*"Биологические индикаторы стерилизации"*

2. Статьи, состоящие из двух частей, первая из которых - адаптированный перевод статьи ЕФ, вторая - национальная часть, логически связанная с европейской частью:

- при этом статья самодостаточна при сочетании европейской и национальной частей, т.е. используется как единое целое при анализе лекарственных средств, производство которых не проводится в условиях GMP;

- национальная часть представляет собой материалы, конкретизирующие и уточняющие европейскую часть методики, дающие указания на возможность использования приборов других конструкций, иных реактивов, питательных сред и др., либо содержащие информационные сведения о методе анализа.

Эта группа общих статей на методы анализа самая многочисленная.

3. Статьи, состоящие из двух частей, первая из которых гармонизованная с ЕФ, вторая - национальная часть, представляющая собой альтернативный подход в соответствии с национальными особенностями проведения метода анализа:

- при этом статья самодостаточна и используется либо первая, либо вторая часть, в зависимости от того, производится лекарственное средство в условиях GMP или нет;

- о принадлежности к этой группе свидетельствует следующее указание после черты, отделяющей европейскую часть от национальной части: *"В том случае, когда производство лекарственного средства не проводится в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (НПП, GMP), установленными в Европейском сообществе, к данному лекарственному средству предъявляются следующие требования / могут использоваться методики, описанные ниже ..."*.

К этой группе относятся следующие статьи:

*"Пирогены"*

*"Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (Испытания на отдельные виды микроорганизмов)"*

*"Микробиологическая чистота лекарственных средств"*

4. Национальные статьи, отсутствующие в ЕФ:

*"Титрование в неводных растворителях"*

*"Валидация аналитических методик и испытаний"*

Прообразом общей статьи *"Титрование в неводных растворителях"*, в виде доработанной и дополненной версии, стала аналогичная статья ГФ XI.

Поскольку в соответствии с требованиями, предъявляемыми при регистрации ЛС в Европейском сообществе, все аналитические методики должны быть валидованы, а также в связи с тем, что валидация является обязательным требованием GMP, в ГФУ включена общая статья *"Валидация аналитических методик и испытаний"*, разработанная на основе *"Технического руководства по разработке монографий"* ЕФ.

Остановимся на общих статьях на физико-химические методы анализа, которые принципиально отличаются от соответствующих статей ГФ XI.

**ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

**2.2.14-2.2.17. Температура плавления**

Принципиальное отличие ГФ XI и ГФУ в определении показателя плавления:

ГФ XI под температурой плавления подразумевает: *"интервал температур между началом плавления — появлением первой капли жидкости и концом плавления — полным переходом вещества в жидкое состояние"*. Подобный показатель называется в ЕФ температурным интервалом плавления (*temperature range*) и иногда используется для характеристики чистоты субстанций и реактивов.

ГФУ (по аналогии с ЕФ) под температурой плавления подразумевает температуру, при которой вещество полностью расплавилось, т.е. *"точку плавления"* (*melting point*) (для капиллярного метода — *"температуру перехода последней частички в жидкость"*).

Определение температуры плавления в ГФУ, в отличие от ГФ XI, представлено четырьмя статьями с подробными описаниями методов и характеристик приборов.

Методы ГФУ	Аналоги по ГФ XI
капиллярный метод	метод 1
открытый капиллярный метод	метод 2
метод мгновенного плавления	аналог отсутствует
температура каплепадения	метод 3

Методы ГФУ отличаются от соответствующих аналогов ГФ XI деталями конструкции приборов, размерами капиллярных трубок, условиями пробоподготовки веществ перед испытанием, количеством проводимых определений и другими методологическими особенностями.

Уточнения методик и информация о том, для каких веществ используется тот или другой метод, приводится в национальной части отдельно к каждой статье. Возможность использования приборов других конструкций допускается только для капиллярного метода.

#### 2.2.5. Относительная плотность

Несмотря на однозначное название статьи, ГФУ допускает для стандартизации лекарственных средств и вспомогательных веществ использование обеих величин - "плотности" и "относительной плотности". В европейской части статьи приводятся формулы, которые связывают эти величины. Национальная часть статьи ГФУ дополнена методиками определения и расчета *плотности*, значениями которой чаще всего регламентировалось качество соответствующих субстанций и вспомогательных веществ (статья ГФ XI "Определение плотности").

Следует отметить, что в монографиях на субстанции и для реактивов в ЕФ приводятся, как более предпочтительные в фармацевтическом анализе, значения *относительной плотности*.

#### 2.2.8.-2.2.10. Вязкость

В ГФУ определение данного показателя представлено тремя статьями, в одной из которых дается подробная характеристика понятию "вязкость", в двух других приводится описание используемых методов:

- капиллярной вискозиметрии;
- ротационной вискозиметрии.

В отличие от ГФ XI в ГФУ не включен метод "падающего шарика", в связи с его отсутствием в ЕФ 3-е изд. Следует отметить, что в ЕФ 4-е изд., которое вступает в действие с 2002 года, включен аналог данного метода, что делает возможным его включение в последующие издания ГФУ.

Для метода капиллярной вискозиметрии в статье приведены подробные характеристики и параметры прибора в соответствии с ЕФ. Наряду с импортными капиллярными вискозиметрами, которые соответствуют указанным показателям, статьей ГФУ допускается использование вискозиметров капиллярных стеклянных с висязим уровнем (например,

типа ВПЖ), которые использовались до сегодняшнего дня контрольно-аналитическими лабораториями Украины (в соответствии с ГФ XI и ГОСТ 100028-81).

#### 2.2.35. Осмоляльность

- введено понятие "осмоляльность" (в отличие от ГФ XI);
- описан прибор для определения данного показателя криоскопическим методом;
- в национальной части проведена корреляция между понятиями "осмоляльность" и привычными для нас понятиями "осмолярность" и "изотоничность";
- показана возможность расчета этих величин для растворов, близких к идеальным;
- указана необходимость приведения значения осмоляльности на этикетках инфузионных растворов.

#### 2.2.1. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей

В ГФУ принцип определения прозрачности и степени мутности жидкостей аналогичен методу, приведенному в ГФ XI. Однако есть некоторые методологические особенности:

- регламентируется внутренний диаметр используемых пробирок;
- сравнение жидкостей проводят в рассеянном дневном свете (в ГФ XI — при освещении электрической лампой);
- сравнение проводят, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок (ГФ XI - перпендикулярно оси пробирок);
- при определении прозрачности допускается не только сравнение с растворителем, но и с эталоном I.

Названия реактивов по ГФУ несколько отличаются от названий как по ГФ XI, так и по ЕФ (в буквальном переводе).

#### Соответствие названий используемых реактивов ГФУ ГФ XI

Исходная суспензия	Исходный эталон
Основная суспензия	Основной эталон
Эталоны	Эталонные растворы

#### 2.2.2. Определение степени окраски жидкостей

Несмотря на одинаковый методологический подход — визуальное сравнение степени окраски испытуемой жидкости и эталона, в статье ГФУ существуют принципиальные отличия от статьи ГФ XI:

- различие концентрации исходных растворов;
- различная окраска основных растворов;
- отличие в количестве и оттенках шкал эталонных растворов.

Таблица 2

Сравнительное содержание раздела "Идентификация" ГФУ и статьи "Общие реакции на подлинность" ГФ XI

ГФУ	ГФ XI
<b>2.3.1. Реакции идентификации на ионы и функциональные группы</b>	
Алкалоиды	Раздел отсутствует
Алюминий	Раздел отсутствует
Амины ароматические первичные	Амины ароматические первичные
Аммония соли	Одельно отсутствует
Аммония соли и соли летучих оснований	Аммоний
Ацетаты	Ацетаты
Ацетил	Раздел отсутствует
Барбитураты	Раздел отсутствует
Бензоаты	Бензоаты
Бромиды	Бромиды
Висмут	Висмут
Железо	Железо закисное и окисное
Йодиды	Йодиды
Калий	Калий
Кальций	Кальций
Карбонаты (гидрокарбонаты)	Карбонаты (гидрокарбонаты)
Ксантины	Раздел отсутствует
Лактаты	Раздел отсутствует
Магний	Магний
Мышьяк	Мышьяк
Натрий	Натрий
Нитраты (нитриты)	Нитраты и нитриты
Ртуть	Ртуть окисная
Салицилаты	Салицилаты
Свинец	Раздел отсутствует
Серебро	Раздел отсутствует
Силикаты	Раздел отсутствует
Сульфаты (сульфиты)	Сульфаты и сульфиты
Сурьма	Раздел отсутствует
Тартраты	Тартраты
Фосфаты (ортофосфаты)	Фосфаты
Хлориды	Хлориды
Цинк	Цинк
Цитраты	Цитраты
Эфиры сложные	Раздел отсутствует
<b>2.3.2. Идентификация жирных масел методом ТСХ</b>	Статья отсутствует
<b>2.3.3. Идентификация фенотиазинов методом ТСХ</b>	Статья отсутствует
<b>2.3.4. Определение запаха</b>	Статья отсутствует

Выделены разделы, отсутствующие в ГФ XI

- различие в определении бесцветности растворов (допускается сравнение с предлагаемым эталоном).

В связи с указанными различиями нельзя провести прямой корреляции между эталонами ГФ XI и эталонами ГФУ, и при разработке или пересмотре аналитической нормативной документации (АНД) необходимо выбирать эталон, соответствующий по степени окраски испытываемому раствору в соответствии с новой шкалой. Это может стать причиной пересмотра большого количества АНД по данному показателю.

В ГФУ кислотно-основные свойства жидкостей и растворов характеризуют две статьи:

**2.2.4. Взаимосвязь между реакцией раствора, приблизительным значением pH и цветом индикаторов**

**2.2.3. Потенциометрическое определение pH**

Статья ГФ XI "Индикаторы", аналогичная статье 2.2.4. ГФУ, содержит описание наиболее часто используемых индикаторов, которые в ГФУ вынесены в перечень реактивов в раздел 4. *Реактивы*. Статья 2.2.4. ГФУ в национальной части дополнена таблицей из статьи ГФ XI "Индикаторы" – "Интервалы pH и изменения цвета индикаторов".

В отличие от соответствующей статьи ГФ XI, которая включает два метода определения pH растворов – потенциометрический и колориметрический, общая статья ГФУ допускает только потенциометрический метод определения pH, что отражает современное состояние данного вопроса.

В дополнение к перечню эталонных буферных растворов, принятых ЕФ, национальная часть статьи ГФУ содержит уточненную формулировку определения pH, дополнения по использованию и приготовлению стандартных буферных растворов для калибровки pH-метра, а также уточнения к описанию прибора и использованию данного метода.

В ГФУ в отличие от ГФ XI включены большие разделы **2.3. Идентификация** и **2.4. Испытания на предельное содержание примесей**, объединяющие группы статей.

**2.3. Идентификация**

В отличие от соответствующей статьи ГФ XI "Общие реакции на подлинность", ГФУ содержит раздел "Идентификация".

Данный раздел включает следующие статьи:

**2.3.1. Реакции идентификации на ионы и функциональные группы**

**2.3.2. Идентификация жирных масел методом тонкослойной хроматографии**

**2.3.3. Идентификация фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии**

**2.3.4. Определения запаха**

*Комментарии к Табл. 2*

В ГФУ в отличие от ГФ XI дополнительно включены идентификационные испытания на: *алкалоиды, алюминий, соли аммония (отдельное испытание), ацетил, барбитураты, ксантины, лактаты, свинец, серебро, силикаты, сурьму, сложные эфиры;*

В ГФУ в отличие от ГФ XI включены конкретные испытания подлинности с использованием тонкослойной хроматографии;

В отдельной статье впервые приводится стандартизованная методика определения запаха лекарственных веществ.

В отличие от других общих статей ГФУ, в статье **2.3.1. Реакции идентификации на ионы и функциональные группы**, национальные требования расположены не в конце европейской части, а после подразделов на конкретный ион или функциональную группу по всему тексту статьи. Как правило, в качестве дополнительных реакций использованы реакции ГФ XI. После сравнения состава и концентрации используемых в национальных частях реактивов и их стандартизации дана ссылка на статью **4. Реактивы** ГФУ.

**2.4. Испытания на предельное содержание примесей**

В данный раздел включено 19 испытаний, аналоги которых отсутствуют в ГФ XI, например **2.4.11. Фосфаты**, **2.4.6. Магний**, **2.4.12. Калий**, **2.4.17. Алюминий**; целый ряд испытаний, контролирующих примеси в жирных маслах и др.

Национальные требования добавлены, где это необходимо, как после каждой статьи, так и после всего раздела. Например:

- раздел **2.4.2. Мышьяк** дополнен в своей национальной части методиками соответствующего раздела ГФ XI;

- статья **2.4. Испытания на предельное содержание примесей** в национальной части дополнена разделами **2.4.290. Цинк** и **4.300. Легкообугливающиеся вещества**.

Методики в соответствующих подразделах имеют ряд преимуществ по сравнению с методиками ГФ XI:

- более высокую чувствительность и специфичность определения примесей;

- большую объективность установления аналитического эффекта реакции.

В отличие от ГФ XI в ряде испытаний используются хроматографические и инструментальные методы определения: атомно-абсорбционная спектрометрия, флуориметрия, спектрофотометрия, также повышающие избирательность и объективность определения.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**2.5.9. Определение азота после минерализации серной кислотой**

Основным отличием метода определения азота, приведенного в ГФУ, от соответствующего метода, описанного в ГФ XI, является то, что в ГФУ приводится полумикрометод. Ме-

тодики несколько отличаются также составом катализатора, концентрацией используемых растворов и другими методологическими особенностями.

**2.5.12. Определение воды полумикрометодом**

Главным отличием соответствующей статьи ГФ XI "Метод титрования реактивом К. Фишера" является различие в составе йодсернистого реактива (реактива К. Фишера) от соответствующего *йодсернистого реактива Р*, используемого в статье 2.5.12. ГФУ и описанного в разделе 4. Реактивы ГФУ.

Однако, в национальной части статьи 2.5.12. ГФУ разрешается использование реактива Фишера в соответствие с требованиями нормативной документации, согласованной

Таблица 3

**Сравнительное содержание раздела "Испытания на предельное содержание примесей" ГФУ и соответствующей статьи ГФ XI**

ГФУ	ГФ XI
2.4.1. Аммония соли	Испытание на соли аммония
2.4.2. Мышьяк	Испытание на мышьяк
2.4.3. Кальций	Испытание на соли кальция
2.4.4. Хлориды	Испытание на хлориды
2.4.5. Фториды	Раздел отсутствует
2.4.6. Магний	Раздел отсутствует
2.4.7. Магний и щелочно-земельные металлы	Раздел отсутствует
2.4.8. Тяжелые металлы	Испытание на соли тяжелых металлов
2.4.9. Железо	Испытание на соли железа
2.4.10. Свинец в сахарах	Раздел отсутствует
2.4.11. Фосфаты	Раздел отсутствует
2.4.12. Калий	Раздел отсутствует
2.4.13. Сульфаты	Испытание на сульфаты
2.4.14. Сульфатная зола	Определение сульфатной золы
2.4.15. Никель в полиолах	Раздел отсутствует
2.4.16. Общая зола	Определение золы
2.4.17. Алюминий	Раздел отсутствует
2.4.18. Свободный формальдегид	Раздел отсутствует
2.4.19. Щелочные примеси в жирных маслах	Раздел отсутствует
2.4.20. Антиоксиданты в жирных маслах	Раздел отсутствует
2.4.21. Посторонние масла в жирных маслах методом ТСХ	Раздел отсутствует
2.4.22. Посторонние масла в жирных маслах методом ГХ	Раздел отсутствует
2.4.23. Стерины в жирных маслах	Раздел отсутствует
2.4.25. Остаточные количества этиленоксида и диоксиана	Раздел отсутствует
2.4.26. N,N-диметиланилин	Раздел отсутствует
2.4.27. Никель в гидрогенизированных растительных маслах	Раздел отсутствует
2.4.28. 2-этилгексановая кислота	Раздел отсутствует
2.4.290. Цинк (N)	Испытание на соли цинка
2.4.300. Легкообугливающиеся вещества (USP)	Раздел отсутствует

Выделены разделы, отсутствующие в ГФ XI

уполномоченным государственным органом. В частности, такой реактив выпускает ОАО "Киевский завод "Риап" по ТУ 6-09-07-1775-92.

При использовании любых йодсернистых реактивов, отличных по составу от *йодсернистого реактива Р* по методикам, описанным в европейской части статьи 2.5.12, требуется проведение процедуры валидации (например, методом добавок).

#### СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

##### 2.2.24. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области спектра

Статья ГФУ по основным параметрам (область спектра, условия подготовки образцов и др.) в основном соответствует статье ГФ XI.

Однако есть и существенные различия, например, включенные в статью требования:

- по контролю разрешающей способности прибора;
- проверке шкалы волновых чисел.

Эти испытания важны при применении ИК для идентификации соединений с использованием эталонных спектров. Дополнением статьи ГФУ в национальной части стало указание возможности использования для проверки шкалы волновых чисел методики, приведенной в инструкции к прибору, а не только описанной в европейской части статьи.

##### 2.2.25. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

Статью ГФУ отличает от соответствующего аналога ГФ XI следующее:

- регламентация температурных условий проведения определений;
- регламентация уровня рассеянного света;
- регламентация допустимых пределов значений удельного показателя поглощения при проверке шкалы оптической плотности;
- регламентация оптической плотности компенсационного раствора относительно воздуха;
- проверка длин волн по водородной или дейтериевой лампе;
- введение раздела "Производная спектрофотометрия".

Национальная часть статьи ГФУ в разделе количественное определение" содержит сведения о многокомпонентной спектрофотометрии, которая широко используется в действующих АНД. Введение данной информации отличает статью ГФУ от соответствующих статей как ГФ XI, так и ЕФ.

#### ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Из хроматографических методов в ГФУ включены статьи на методы тонкослойной, газовой и жидкостной хроматографии. В отличие от соответствующих статей ГФ XI данные статьи ГФУ более конкретны и информативны. Статьи ГФУ построены по одному логическому принципу с аналогичными разделами, описывающими *оборудование, методику, требования к идентификации, количественному определению и контролю содержания примесей, пригодности хроматографической системы*.

Рассмотрим на примере статьи 2.2.27. Тонкослойная хроматография отличия от ГФ XI.

##### 2.2.27. Тонкослойная хроматография

- дано более конкретное описание оборудования для ТСХ, в том числе, впервые, оборудования, используемого для количественных измерений;
- дано более подробное описание методики определения;
- регламентируется температура для насыщения хроматографической камеры;
- регламентируются размеры наносимых проб;
- дано иное определение величины Rf: по верхней кромке пятна;
- указан оптимальный диапазон величин Rf (0.3-0.7);
- дано определение коэффициента разделения с формулой расчета для инструментальных количественных измерений;
- в национальной части указаны способы оценки содержания примесей (по аналогии с подходом Британской Фармакопеи) в одно-, двух- и трехуровневых вариантах.

В национальной часть статьи допускается использование хроматографических пластинок, полученных в промышленных условиях, при условии выполнения теста "Проверка пригодности хроматографической системы" и испытаний, указанных в разделе **4. Реактивы** для данного типа пластинок. Подобный тест отсутствовал в ГФ XI и только частично описан в ЕФ.

Следует отметить, что раздел "Пригодность хроматографической системы" в уточненном и развернутом варианте введен во все три статьи на хроматографические методы анализа.

В обзоре кратко освещены наиболее существенные отличия общих статей на методы анализа, включенные в ГФУ, от соответствующих статей ГФ XI. Более детальный

Таблица 4

Структура статьи 4. Реактивы ГФУ в сравнении с соответствующими разделами ГФ XI

4. РЕАКТИВЫ	
ГФУ	ГФ XI
<b>4.1. Реактивы, эталонные растворы, буферные растворы</b>	
4.1.1. Реактивы	Отдельные статьи: "Реактивы", "Индикаторы", а также частично в приложении к статье "Титрование в неводных растворителях"
4.1.2. Эталонные растворы для испытаний на предельное содержание примесей	Описание и приготовление эталонных растворов в подразделах статьи «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей»
4.1.3. Буферные растворы	Описание и приготовление буферных растворов в подразделах статьи «Определение pH», частично «Комплексонометрическое титрование»
<b>4.2. Реактивы, титрованные растворы для объемного анализа</b>	
4.2.1. Исходные стандартные вещества для титрованных растворов	В приложении к статье "Титрование в неводных растворителях"
4.2.2. Титрованные растворы	Статья "Титрованные растворы" и одноименный раздел в Приложении к статье "Титрование в неводных растворителях"

анализ общих статей на методы анализа, в особенности на биологические и микробиологические методы, – предмет отдельных обсуждений.

РЕАКТИВЫ

В отличие от ГФ XI, в которой описание реактивов содержат несколько статей, расположенных в различных разделах и даже в различных томах, в ГФУ в одной статье **4. Реактивы** объединяются все реактивы, титрованные растворы и "реактивсодержащие" материалы. Исключения представляют следующие случаи:

- стандартные растворы, используемые для калибровки приборов, например, для калибровки pH-метров (2.2.3. Потенциометрическое определение pH);
- эталонные растворы, используемые для проведения атомно-эмиссионного и атомно-абсорбционного анализа, описание которых включено в национальную часть статьи 2.2.3.-2.2.4 на этот метод анализа.

Описание каждого реактива раздела **4.1.1. Реактивы** ГФУ, кроме основного названия, в соответствие с которым на реактив дается ссылка, брутто-формулы соединения; молекулярной массы и другой информации, характерной для ГФ XI, включает следующие позиции:

- если возможно, полное химическое название соединения в соответствии с правилами IUPAC;

- семизначный код (например, 1001600). Этот код, данный ЕФ, индивидуален для каждого реактива и остается постоянным при любых пересмотрах данного перечня;

- часто в квадратных скобках указывается номер CAS (Chemical Abstract Service Registry), например [65099-79-8];

- при описании индикаторов (например, ализарина S) указывается такой показатель как показатель Шульца (немецкий классификатор красителей); также при описании некоторых реактивов (например, амилазы) упоминается ссылочный номер (например, ЕС 3.2.1.1), присвоенный Комиссией по энзимам ЕФ, который является однозначным идентификатором для каждого энзима;

- при необходимости, указывают область и форму применения и физико-химические показатели; для некоторых реактивов описание включает испытание на их пригодность, например для пластинок, покрытых тонким слоем сорбента, – разделяющую способность.

Предполагаемая степень чистоты реактивов – не ниже ч.д.а. (analytical grade).

При ссылке в статьях ГФУ на реактивы, и "реактивсодержащие" материалы, эталонные растворы, буферные растворы, включенные в раздел **4.1.** (в том числе индикаторы, сорбенты, пластинки, покрытые сорбентом), они выделяются курсивом и обозначаются буквой "P" (P1, P2 - при нескольких вариациях состава), например: Циклогексан P;

Фенолового красного раствор РЗ;  
 Силикагель GF<sub>254</sub> Р;  
 ТСХ пластинки со слоем силикагеля силани-  
 зированного Р;  
 Магния эталонный раствор (10 ppm) Р;  
 Буферный раствор рН 9.0 Р1

Раздел **4.1.2. Эталонные растворы для испытаний на предельное содержание примесей** кроме названий и методик приготовления эталонных растворов, включает:

- концентрацию иона элемента (в ppm) (ГФ XI – в мкг/мл);

В связи с тем, что количество испытаний на предельное содержание примесей в соответствующем разделе ГФУ значительно больше, чем в ГФ XI, соответственно и перечень эталонных растворов шире. Кроме того, он дополнен описанием эталонных растворов, не используемых в разделе "Испытания на предельное содержание примесей", но включенных в некоторые монографии на субстанции (например, эталонный раствор кадмия используется в монографии на *кальция стеарат*).

Раздел **4.2. Реактивы, титрованные растворы для объемного анализа** описывает титрованные растворы и исходные стандартные вещества для их приготовления.

Исходные стандартные вещества для титрованных растворов, включенные в раздел **4.2.1.**, выделяют курсивом и обозначают буквами "РО". Ссылка на них дается обычно в разделе **4.2.2. Титрованные растворы** раз-

дела **4.2.** Квалификация этих веществ аналогична квалификации х.ч.

ГФУ для титрованных растворов приводит значения истинной молярности, а не условной, как в ГФ XI. Поэтому титрованные растворы с равной молярной концентрацией по ГФУ и ГФ XI могут не соответствовать друг другу по написанию и наоборот. Например: ГФУ - *0.05 М раствор йода*, ГФ XI - Раствор йода (0.1 моль/л)

При ссылке в статьях ГФУ на титрованные растворы, включенные в раздел **4.2.2.**, они выделяются курсивом без дополнительных обозначений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України, 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Государственная Фармакопея СССР, XI-е изд. — Вып. 1. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
3. Государственная Фармакопея СССР, XI-е изд. — Вып. 2. — М.: Медицина, 1990. — 400 с.
4. Technical Guide for the Elaboration of Monographs, 2<sup>nd</sup> Ed. // Pharmeuropa. - 1996. - November. - 88 p.
5. European Pharmacopoeia, 3<sup>rd</sup> Ed. — 1997.
6. European Pharmacopoeia, 3<sup>rd</sup> Ed. Supplement. — 2001.
7. European Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> Ed. — 2002.
8. British Pharmacopoeia. — 2000.
9. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of testing of medicinal products / The Rules Governing Medicinal Products in European Union, Volume 1. - Luxembourg: Office for Official Publication of the European communities, 1995. - P. 95-119.
10. Enzyme Nomenclature Database. — 2000.- May. - <http://www.expasy.ch/enzyme>.
11. Color Index No. - <http://www.sdc.org.uk>.

Асмолова Н.Н.

канд. фарм наук, руководитель группы «Общие статьи на лекарственные формы и фармако-технологические тесты» отдела ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

## Общие статьи на фармако-технологические испытания и лекарственные формы Сравнение с ГФ XI

Роль общих статей на лекарственные формы заключается в том, что они обеспечивают стандарты качества для готовых лекарственных средств, находящихся на фармацевтическом рынке.

Общие статьи определяют уровень требований к конечному фармацевтическому продукту на протяжении всего срока годности лекарственной формы, независимо от того, какие действующие вещества входят в состав лекарственной формы.

Общие статьи на лекарственные формы служат основой для разработки спецификаций к АНД на лекарственные средства.

Эти спецификации основываются на использовании фармако-технологических испытаний. Основные методы, описанные в общих статьях на фармако-технологические испытания, гармонизованы среди 26 участников Европейской Фармакопеи и используются для создания, производства и контроля качества лекарственных средств.

Общие статьи на лекарственные формы и фармако-технологические испытания являются руководством для создания аналитической нормативной документации (АНД) и регистрации лекарственного средства.

Такая роль общих статей была подчеркнута проф. Кристенсенем, председателем Европейской Фармакопеи.

В Государственной Фармакопее Украины (ГФУ), как и в Европейской Фармакопее, отсутствуют статьи на индивидуальные препараты. В Европейской Фармакопее есть только несколько статей, которые содержат требования к препаратам, качество которых существенно зависит от производственного процесса, например, вакцины, сыворотки, препараты крови.

ГФУ, в отличие от ГФ XI, лекарственные формы классифицирует по двум направлениям:

1. по путям введения (глазные, парентеральные, назальные, ушные, мягкие лекарственные средства для местного применения и т.д.).

2. по технологии производства (таблетки, капсулы, гранулы, тампоны, пены, палочки и т.д.).

В ГФ XI были приведены две общие статьи на лекарственные формы, которые можно классифицировать также по путям введения: «Капли глазные» и «Лекарственные средства для парентерального применения». Требования к каплям глазным вошли в статью ГФУ «Глазные лекарственные средства», как один из подразделов.

Общая статья ГФУ «Лекарственные средства для парентерального применения» содержит следующие подразделы: инъекционные лекарственные средства, внутривенные инфузионные лекарственные средства, концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств, порошки для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств, имплантаты). Такая классификация отсутствует в статье «Лекарственные средства для парентерального применения» ГФ XI.

Общие статьи ГФУ на лекарственные формы включают следующие разделы:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
ПРОИЗВОДСТВО  
ИСПЫТАНИЯ  
ХРАНЕНИЕ  
МАРКИРОВКА  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Раздел ОПРЕДЕЛЕНИЕ. В нём приведены официальное определение лекарственной формы, которая является объектом общей статьи, а также информация о вспомогательных веществах и контейнерах, в которых должна храниться лекарственная форма.

Раздел ПРОИЗВОДСТВО. В этот раздел включены требования к производству данной лекарственной формы. Это могут быть вопросы, касающиеся эффективности антимикробных консервантов, микробиологической чистоты, необходимости проведения определенных испытаний. Например, для таблеток (капсул, гранул) с модифицированным высвобождением проводят испытание, подтвержда-

дающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

Основная роль раздела *Производство* отражена в статье 1.4. «Монографии», где указано, что информация, помещенная в этом разделе, обращает внимание на некоторые важные аспекты процесса производства, однако она не обязательно исчерпывающая. Требования, приведенные в этом разделе, адресованы производителю. Они могут касаться процесса производства, его валидации и контроля, постадийного контроля, а также испытаний, которые производитель обязан проводить перед выпуском каждой серии продукта. Уполномоченный орган может проконтролировать выполнение приведенных в этом разделе требований посредством проверки полученных от производителя данных, при инспектировании производства или при испытании соответствующих образцов.

Следует учесть, что любой описанный в Фармакопее продукт должен производиться в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (НПП, GMP) и соответствующими международными соглашениями, а также национальными и наднациональными законами, распространяющимися на продукты, предназначенные для человека или используемые в ветеринарии.

**Раздел ИСПЫТАНИЯ.** Показатели, приведенные в разделе, обязательны для контроля качества лекарственной формы. На их основании строится спецификация к АНД на лекарственную форму.

Все испытания описаны либо в главе «Фармако-технологические испытания», либо в соответствующих разделах Фармакопее, на которые даны ссылки.

**Раздел ХРАНЕНИЕ** содержит требования, предъявляемые к хранению данной лекарственной формы. Основные разъяснения по этому разделу даны в статье 1.4. «Монографии». Раздел *Хранение* определяет условия, необходимые для сохранения качества продукта.

Информация и рекомендации, приведенные в разделе *Хранение*, не являются исчерпывающими фармакопейными требованиями, и компетентные уполномоченные органы могут указывать конкретные условия хранения, обязательные для исполнения.

Описанные в Фармакопее продукты следует хранить таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и, по возможности, разложение. Если рекомендуются особые ус-

ловия хранения, включая тип контейнера и температурные пределы, эти рекомендации приводятся в монографии.

**МАРКИРОВКА** является предметом национальных законодательств, а также международных соглашений. Таким образом, информация в разделе *Маркировка* не претендует на полноту. Она ориентирована, прежде всего, на фармакопейные цели, и обязательными являются только те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия продукта статье. Вся остальная информация носит рекомендательный характер. В тех случаях, когда в Фармакопее употребляется термин «этикетка», соответствующая информация может быть помещена на контейнере, на упаковке или во вкладыше, в зависимости от решения компетентного уполномоченного органа.

**НАЦИОНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.** Национальная часть каждой общей статьи не противоречит европейской части, но дополняет ее национальными требованиями. Дополнения, внесенные в национальную часть, можно разделить, на:

- дополнительные информационные материалы и альтернативные методики, включающие в себя опыт, отраженный в ГФ XI, и опыт, приобретенный в процессе работы с АНД и при контроле качества лекарственных средств. Так поступает, например, Британская Фармакопея в отношении информационных материалов для статей на лекарственные формы;

- дополнения, связанные с регламентацией и проведением испытаний для препаратов, которые не производятся в соответствии с требованиями GMP, принятыми в Европейском Сообществе.

Такая концепция построения общих статей и монографий ГФУ была согласована Фармакопейным центром с Европейской Фармакопеей.

Проводя анализ общих статей на лекарственные формы, можно увидеть такую закономерность: если лекарственная форма производится на отечественном рынке, и ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» имеет большой опыт работы с такой лекарственной формой, национальная часть содержит о ней достаточно большую информацию. Это, прежде всего, статьи на таблетки, парентеральные лекарственные средства, глазные лекарственные средства (глазные капли, мази). И, наконец, статья «Мягкие ле-

карственные средства» — полностью национальная статья.

При переходе Украины от статуса «наблюдателя» в постоянные члены Европейской Фармакопеи национальная часть, относящаяся к контролю качества препаратов, не выпускающихся в условиях GMP, принятых в Европейском Сообществе, будет исключена из последующих изданий ГФУ и ее дополнений.

Структуру статьи на лекарственную форму рассмотрим на примере статьи **Таблетки**.

Прежде всего, приведено название лекарственной формы на украинском и латинском языках.

Во вводной части курсивом приведен перечень других лекарственных форм, на которые распространяются или не распространяются требования данной статьи.

Требования данной статьи не обязательны для таблетированных лекарственных средств, предназначенных к применению не оральным, а другим способом. Требования к таким лекарственным средствам могут быть приведены в других статьях, например, «Лекарственные средства для ректального применения» или «Лекарственные средства для вагинального применения». Требования данной статьи не распространяются на таблетки для ветеринарного применения, если нет других указаний.

Далее приводится определение лекарственной формы.

Таблетки - твердая лекарственная форма, содержащая одну дозу одного или более действующих веществ и полученная прессованием определенного объема частиц.

Затем следует перечень вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток.

В каждой общей статье обязательно указано, что контейнеры для данной лекарственной формы должны соответствовать требованиям статьи «Материалы, используемые для производства контейнеров» и статьи «Контейнеры».

В статье обычно также приводится классификация лекарственной формы (таблетки без оболочки; таблетки, покрытые оболочкой; «шипучие» таблетки; растворимые таблетки; диспергируемые таблетки; кишечнорастворимые таблетки; таблетки с модифицированным высвобождением; таблетки для применения в полости рта).

Как и каждая общая статья на лекарственные формы, статья **Таблетки** обязательно содержит основные разделы - «Производство», «Испытания», «Хранение», «Маркировка».

В разделе «Производство» даны рекомендации по производству таблеток в соответствии с требованиями GMP.

Таблетки получают прессованием определенного объема частиц или агрегатов частиц, полученных методами грануляции. При изготовлении ядер таблеток должны быть приняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую механическую прочность и устойчивость таблеток к раздавливанию и истиранию. Это подтверждается испытаниями «Истираемость таблеток без оболочки» (2.9.7) и «Устойчивость таблеток к раздавливанию» (2.9.8).

При производстве, упаковке, хранении и реализации таблеток должны быть приняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи «Микробиологическая чистота лекарственных средств» (5.1.4).

В разделе «Испытания» приводится перечень показателей качества для таблеток. Показатели: однородность массы, однородность содержания, растворение являются обязательными для всех классов таблеток.

В статье дано определение каждого класса таблеток с перечнем рекомендаций, относящихся к производству. Для каждого класса таблеток приведен раздел «Испытания». Проведение теста «Распадаемость» отличается для каждого класса таблеток, поэтому в каждом конкретном случае указаны среда, время распадаемости, рекомендации по использованию или не использованию дисков. Описание оборудования для проведения испытания приведено в статье «Распадаемость таблеток и капсул» (2.9.1.).

В разделе «Определение» национальной части содержится информация о вспомогательных веществах, рекомендованных для производства, требования к содержанию талька, аэросила, кальция или магния стеарата. В разделе «Испытания» национальной части приведен перечень показателей качества, по которому обычно контролируется лекарственная форма. Для некоторых показателей качества приведены соответствующие разъяснения. Это касается, прежде всего, определения средней массы, определения талька и аэросила, однородности содержания, ре-

комендаций по количественному определению, отклонению содержания действующих веществ в таблетках.

В национальной части большинства общих статей на лекарственные формы особо оговаривается проведение испытания по показателю однородность содержания. Это вызвано тем, что для препаратов, которые не производятся в условиях GMP, принятых в Европейском Сообществе, данный показатель определяется только для таблеток (и других лекарственных форм) с содержанием действующего вещества в количестве 2 мг и менее или менее 2 % от массы таблетки. Для отечественных препаратов контроль однородности содержания проводят для лекарственных форм с содержанием действующего вещества в количестве 50 мг и менее.

В статье «Таблетки» даны ссылки на фармако-технологические и другие испытания, однако эти испытания не описаны в конце самой статьи, как это было в ГФ XI.

В ГФУ вошли следующие статьи на **фармако-технологические испытания**:

- 2.9.1. Распадаемость таблеток и капсул.
- 2.9.2. Распадаемость суппозиторий и пессариев.
- 2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм.
- 2.9.5. Однородность массы в единице дозированного лекарственного средства.
- 2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства.
- 2.9.7. Истираемость таблеток без оболочки.
- 2.9.8. Устойчивость таблеток к раздавливанию.
- 2.9.12. Ситовой анализ.
- 2.9.13. Определение размера частиц порошков методом микроскопии.
- 2.9.15. Насыпной объем.
- 2.9.16. Текучесть.
- 2.9.17. Извлекаемый объем.
- 2.9.19. Механические включения: невидимые частицы.
- 2.9.20. Механические включения: видимые частицы.
- 2.9.21. Механические включения: метод микроскопии.

В ГФ XI эти испытания были описаны в общих статьях на лекарственные формы (однородность содержания, однородность массы, распадаемость, растворение, истираемость - в статье «Таблетки»; ситовой анализ - в ста-

тье «Порошки»; номинальный объем - в статье «Инъекции»).

Впервые в ГФУ вошли статьи «Распадаемость суппозиторий и пессариев», «Устойчивость таблеток к раздавливанию», «Ситовой анализ», «Определение размера частиц порошков методом микроскопии», «Кажущийся объем», «Извлекаемый объем», «Механические включения: видимые частицы», «Механические включения: невидимые частицы», «Механические включения: метод микроскопии».

Во всех статьях на фармако-технологические испытания, кроме статьи «Распадаемость суппозиторий и пессариев», приведена национальная часть.

В каждой статье дано описание используемого оборудования, нормирование же обычно приведено в статье на лекарственную форму. В качестве примеров этому можно назвать статьи «Распадаемость таблеток и капсул», «Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» и, соответственно, статьи «Капсулы», «Таблетки».

Структуру статьи на фармако-технологические испытания можно рассмотреть на примере статьи **2.9.1. Распадаемость таблеток и капсул**.

Основные отличия этой статьи от данного испытания, описанного в статье «Таблетки» ГФ XI, состоят в следующем:

1) в статье ГФУ приводится только методика и оценка результатов, а описание среды растворения, нормирование времени растворения приведено для конкретной лекарственной формы, в частности, в статьях «Таблетки», «Гранулы», «Капсулы»;

2) использование дисков: в статье ГФУ нет указания по использованию дисков. Оно приведено в статьях «Таблетки», «Капсулы» в разделе «Испытания».

Указание по использованию дисков для таблеток без оболочки отличается от указания по использованию дисков по ГФ XI: по ГФУ для таблеток без оболочки при проведении испытания на распадаемость в каждую стеклянную трубку помещают диск. Если таблетки не выдержали испытание вследствие прилипания таблеток к дискам, испытание повторяют на следующих шести таблетках без дисков. В ГФ XI определение распадаемости проводили без использования дисков, применение дисков специально оговаривалось.

3) оценка результатов: в статье «Таблетки» ГФ XI указано, что все образцы должны полностью распасться, о чем судят по отсутствию частиц на сетке диска. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться. В ГФУ приведена другая оценка результатов: препарат выдерживает испытание, если все таблетки или капсулы распались.

Для испытания распадаемости нет различий в используемом оборудовании по ГФ XI и ГФУ. Однако в ГФУ, в отличие от ГФ XI, указано: «Допускается поддерживать температуру жидкости от 35 °С до 39 °С».

Интересно отметить, что в ЕФ 4 изд. приведено описание прибора для определения распадаемости таблеток и капсул обычных размеров, а также приведен прибор для определения распадаемости таблеток и капсул больших размеров (этот прибор описан в Фармакопее США для пищевых добавок). В этом приборе вместо 6 стеклянных трубок используются 3 стеклянные трубки большего диаметра.

### 2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм

Статья состоит из двух частей. Первая часть представляет собой перевод соответствующей общей статьи Европейской Фармакопеи. В ней приведены «Общие положения», где оговорено, что в каждом конкретном случае применения теста «Растворение», должно быть указано следующее:

- используемый прибор; в тех случаях, когда применяется прибор с проточной кюветой, должен быть указан также тип проточной кюветы;
- состав, объем и температура среды растворения;
- скорость вращения или скорость протекания среды растворения;
- время, метод и объем отбираемого испытуемого раствора или условия для непрерывного контроля;
- метод анализа;
- количество или количества активных веществ, которые должны раствориться в течение указанного времени.

Далее приведено описание приборов, используемых для проведения данного испытания: прибора с лопастью, прибора с корзинкой; проточного прибора.

Чертежи приборов воспроизведены в соответствии с Европейской Фармакопеей. Па-

раметры приведенных приборов не отличаются также от приборов, описанных в Фармакопее США.

В разделе «Методика» европейской части приведено описание проведения теста «Растворение» на указанных приборах.

Рекомендации по отбору проб и оценке результатов, приведенные в европейской части, имеют самый общий характер:

1. нет определения степени растворения твердой дозированной лекарственной формы;
2. отсутствует четкое указание рекомендуемых скорости вращения лопасти или корзинки, температуры среды растворения, ее объема, примеров сред растворения, времени растворения, степени растворения;
3. не указано количество единиц лекарственного средства, необходимое для проведения теста «Растворение»;
4. не оговорено, как следует проводить оценку результатов.

Эти вопросы рассмотрены в национальной части статьи.

В разделе «Общие положения» европейской части статьи указано, что тест «Растворение» используется для определения степени растворения действующих веществ твердых дозированных форм (например, таблеток, капсул, суппозиторий).

Приведено определение степени растворения. Под степенью растворения твердой дозированной лекарственной формы понимают количество действующего вещества, в процентах, к указанному в разделе «Состав», которое в условиях, указанных в частных статьях, должно перейти в раствор.

В национальной части раздел дополнен указанием, что наиболее распространенными являются приборы с корзинкой и лопастью. Прибор с корзинкой отличается от прибора, описанного в ГФ XI, следовательно, результаты, полученные на приборе по ГФ XI, нельзя сравнивать с данными, полученными на приборе, описанном в ГФУ. Различие состоит в сосуде, в который помещается корзинка: в ГФУ используется сосуд с полусферическим дном, в ГФ XI — сосуд с плоским дном.

Не совпадают и условия отбора проб. В ГФУ они четко оговорены: «В случае использования прибора с лопастью или корзинкой в указанное время или через указанные интервалы, или непрерывно осуществляют отбор указанного объема или объемов из обла-

сти посередине между поверхностью среды растворения и верхней частью корзинки или лопасти на расстоянии не ближе 10 мм от стенки сосуда». В ГФ XI таких указаний нет.

В разделе «Общие замечания» национальной части в подразделе «Оборудование» указано, что проточный прибор обычно целесообразно применять в том случае, когда действующие вещества исследуемого препарата плохо растворимы в воде и водных средах растворения.

В разделе «Общие положения» также перечислены возможные среды растворения. В качестве среды растворения могут использоваться вода, 0.1 М раствор кислоты хлористоводородной, фосфатные буферные растворы рН 6.8-7.6 и другие водные растворители. Неводные растворители в средах растворения используются в исключительных случаях, и их применение требует дополнительного обоснования.

Кроме этого, в национальных требованиях отражены:

скорость вращения лопасти или корзинки. В ГФ XI для корзинки указана скорость вращения 100 об/мин. Это требование сохранено и в ГФУ. Дополнительно указана рекомендуемая скорость вращения для лопасти - 50 об/мин;

температура среды растворения. В ведущих Фармакопеях указана температура  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ . Лишь в ГФ XI приведена температура  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Поскольку такая регламентация не соответствует требованиям ведущих Фармакопей, в том числе и Европейской Фармакопеи, в статье ГФУ предложено использовать температуру  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ;

объем среды растворения. Во всех Фармакопеях, кроме ВР, 98, объем среды растворения конкретно не указан (до 1000 мл). В ВР, 98, дан конкретный объем среды растворения - 900 мл. Исходя из этого, в статье ГФУ приведен рекомендуемый объем среды растворения - 900-1000 мл.

количество единиц лекарственного средства, исследуемых одновременно. Данный вопрос освещен только в ВР, где указано, что можно исследовать одновременно как одну, так и несколько единиц лекарственного средства. Аналогичное указание дано и в статье ГФУ.

количество единиц лекарственного средства, исследуемых параллельно указано в разделе «Отбор проб и оценка результатов» национальной части. Данный вопрос освещен

во всех Фармакопеях. В соответствии с требованиями ведущих Фармакопей, кроме ГФ XI, параллельно исследуются 6 единиц (или совокупностей единиц) лекарственного средства. (По ГФ XI проводится определение, например, для 5 таблеток). В статье ГФУ представлена редакция, по которой «Проводят параллельно исследование растворения для шести единиц исследуемого препарата».

оценка результатов. Если нет других указаний в частной статье, для каждой единицы исследуемого препарата за 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % и не более 115 % действующего вещества от его содержания, указанного в разделе «Состав». Если одна из единиц исследуемого препарата не соответствует этому требованию, то проводят исследование растворения еще шести единиц исследуемого препарата. Все дополнительные шесть единиц исследуемого препарата должны соответствовать вышеуказанному требованию.

Это более жесткое требование по сравнению с ГФ XI. Однако, фраза «Если нет других указаний в частной статье...», предполагает нормирование, отличное от приведенного выше. Такое нормирование необходимо доказывать и, если эти доказательства убедительны, они будут утверждены в соответствующей АНД.

Приведенные выше подходы валидированы и обоснованы метрологически. Любые другие дополнения и изменения по данному разделу требуют обширных исследований, целесообразность которых сомнительна.

При обсуждении статьи «Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» возникли вопросы, связанные с оценкой результатов: продолжать ли исследование, если не одна, а более единиц лекарственного средства из 12 исследуемых не соответствуют требованиям. В этом случае серия препарата считается не отвечающей требованиям теста «Растворение», и препарат по этому показателю бракуется.

В случае использования в тесте «Растворение» совокупности единиц, которая рассматривается как одна единица исследуемого препарата, проводят параллельно исследование растворения для 6 таких единиц. Полученные результаты пересчитывают на одну единицу дозированного лекарственного средства. Если нет других указаний в частной статье, для каждой единицы исследуемого препарата за 45 мин в раствор должно перейти не ме-

нее 75 % и не более 115 % действующего вещества от его содержания, указанного в разделе «Состав». Дополнительные испытания в данном случае не проводят.

#### **2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства**

ГФ XI не регламентирует однородность дозирования гранул в однодозовых пакетах, трансдермальных систем и некоторых других лекарственных средств.

В европейской части статьи **2.9.6.** ГФУ указано, что определение проводят для 10 дозированных единиц, отобранных по статистически обоснованной схеме. Применяют критерии тестов А, В или С как указано в статье для исследуемой дозированной формы.

Тест А применяют для таблеток, порошков для парентерального применения, суспензий для инъекций.

Тест В - для капсул, порошков не для парентерального применения, гранул, суппозиториев, пессариев.

Тест С - для трансдермальных пластырей.

За основу национальной части статьи **2.9.6.** взята общая статья Фармакопеи США, 23 изд. «Однородность содержания дозированных форм», которая доработана с учетом специфики национальных требований. Причины введения в статью национальной части вызваны тем, что требования общей статьи ЕФ менее жесткие, чем статьи Фармакопеи США, 23 изд. Так, однородность содержания в ЕФ контролируется, например, только при содержании действующего вещества в количестве 2 мг и менее (в Фармакопее США, 23 изд. — 50 мг и менее). В ЕФ гораздо хуже разработаны и критерии определения однородности содержания. Это вызвано, прежде всего, тем, что ЕФ предназначена для предприятий, работающих по требованиям GMP, в условиях жесткого контроля производства, на современном оборудовании, заведомо обеспечивающем соблюдение требований по данному показателю. Введение же норм ЕФ для отечественных производителей, не работающих в условиях GMP, будет способствовать снижению требований к качеству лекарственных средств. Это неизбежно закроет для наших предприятий рынок стран СНГ, который в настоящее время следует требованиям ГФ XI. Учитывая вышеизложенное, за основу национальной части и взята общая статья Фармакопеи США, 23 изд.

В национальной части статьи «Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства» сохранены основные принципы общей статьи Фармакопеи США. Они состоят в следующем:

1. Для определения однородности содержания (ОС) следует применять один из двух методов:

- 1) метод прямого определения;
- 2) расчетно-весовой метод.

Метод прямого определения предполагает определять количественное содержание действующего вещества по методике, указанной в частной статье, в каждой из 10 отобранных единиц.

Определение однородности содержания действующего вещества (ОСДВ) методом прямого определения допускается для всех дозированных лекарственных средств, подлежащих испытанию. Использование данного метода обязательно в следующих случаях:

- для таблеток без оболочек и таблеток, покрытых оболочкой, твердых и мягких капсул, содержащих действующее вещество в количестве 50 мг и менее;
- для суппозиториев и пессариев;
- для дозированных трансдермальных пластырей;
- для суспензий в однодозовых контейнерах или мягких капсулах;
- для гранул и стерильных рассыпок лекарственных средств в однодозовых контейнерах, содержащих другие действующие и вспомогательные вещества в количестве менее 50 % по массе.

Определение ОСДВ расчетно-весовым методом допускается в следующих случаях:

- для мягких капсул с жидким содержанием;
- для гранул и стерильных рассыпок лекарственных средств в однодозовых контейнерах, не содержащих других действующих или вспомогательных веществ или содержащих другие действующие и вспомогательные вещества в количестве более 50 % по массе (например, стерильные рассыпки антибиотиков);
- для лиофилизированных лекарственных средств в однодозовых контейнерах как содержащих, так и не содержащих других действующих и вспомогательных веществ (например, для лиофилизированных инъекционных лекарственных средств).

Для проверки выполнения данного теста применяются одновременно два критерия:

1. Отклонение от номинального содержания действующего вещества. Это ужесточение требований по сравнению с ГФ XI, где отклонения вычислялись от среднего содержания действующего вещества. Требования ГФ XI позволяли закладывать действующие вещества на нижнем допустимом по АНД пределе их содержания в препарате. При этом единичные дозы препарата могли отклоняться от номинального значения гораздо больше, чем от среднего значения. Еще до выхода ГФУ при определении однородности дозирования содержание действующего вещества в препарате, в процентах, стали рассчитывать не от среднего значения, а от номинального содержания действующего вещества, указанного в разделе «Состав», что является более жестким требованием по сравнению с расчетами, указанными в ГФ XI.

2. Относительное стандартное отклонение. Введение данного критерия позволяет более жестко контролировать ОСДВ серии препарата. В частности, это позволяет обнаружить факт смешивания двух или более серий лекарственного средства в одну серию, поскольку в этом случае относительное стандартное отклонение для смешанной серии будет выше, чем для каждой серии в отдельности.

Содержание действующего вещества в каждой из 10 единиц, определенное расчетно-весовым методом или методом прямого определения, должно находиться в пределах 85.0 %-115.0 % от указанного в разделе «Состав», а относительное стандартное отклонение не должно превышать 6.0 %.

Если хотя бы в одной единице дозированного лекарственного средства содержание действующего вещества выходит за пределы 85.0 % – 115.0 %, но при этом во всех единицах находится в пределах 75.0 % – 125.0 % от указанного в разделе «Состав», или если от-

носительное стандартное отклонение превышает 6.0 %, или нарушены одновременно оба эти условия, следует подвергнуть анализу дополнительные 20 единиц дозированного лекарственного средства. Требования ОСДВ считаются выполненными, если не более чем в одной единице из 30 содержание действующего вещества выходит за пределы 85.0 % – 115.0 % и при этом во всех единицах находится в пределах 75.0 % – 125.0 %, а относительное стандартное отклонение для 30 единиц не превышает 7.8 %.

Отличие национальной части статьи 2.9.6. от общей статьи Фармакопеи США состоит в отсутствии требований к дозирующим аэрозолям. Для дозирующих аэрозолей требования по однородности дозирования в Фармакопее США менее жесткие, чем для других лекарственных форм. Однако, отечественные препараты, как показывают экспериментальные данные, в настоящее время, к сожалению, не выдерживают требования Фармакопеи США для дозирующих аэрозолей. Это связано с низким качеством дозирующих систем. Поэтому в национальной части требования к дозирующим аэрозолям не представлены, а указано, что требования к ним должны быть описаны в частных статьях. По мере улучшения качества отечественных дозирующих аэрозолей, требования к ним по ОСДВ будут вводиться в виде дополнения к данной общей статье.

ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» продолжает работу над Фармакопеей. В стадии разработки находятся статьи «Определение времени размягчения (расплавления) суппозиторий», «Устойчивость к разрушению суппозиторий и пессариев», «Определение удельной площади поверхности методом проницаемости воздуха» и др., а также статьи на лекарственные формы – «Тампоны», «Палочки» и др.

Уверены, что совместными усилиями будут продолжены работы по изданию Фармакопеи и ее дополнений.

Георгиевский Г.В.

канд. фарм. наук, руководитель группы «Монографии на лекарственные субстанции» отдела ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

## Монографии Государственной Фармакопеи Украины на лекарственные субстанции

Монографии на лекарственные субстанции - наиболее практическая часть Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

ГФУ отличается от ГФ СССР X и XI изданий:

- по временному фактору;
- по языку изложения;
- по механизму применения.

Монографии ГФУ упрощают предрегистрационный анализ субстанций и ставят в равные условия отечественных и зарубежных производителей, а также экспортеров.

Кратко рассмотрим построение монографии ГФУ, использующиеся термины, сокращения, реактивы, эталонные растворы и др.

### Названия

Кроме названий на украинском языке приводится также латинское название. Это название может использоваться вместо украинского названия, равно как и любой другой синоним, который признан эквивалентным уполномоченным компетентным органом.

### Относительные атомные и молекулярные массы

Относительная атомная масса (А. м.) или относительная молекулярная масса (М. м.) указываются, когда это необходимо, в начале монографии. Относительную массу и графическую формулу приводят как информационный материал.

### Вводная часть монографий

Во вводной части, идущей после названия монографии, приводится официальное определение субстанции, готового лекарственного средства или иного продукта, являющегося предметом монографии.

Пределы содержания. Если указаны пределы содержания, то это пределы, полученные с использованием метода, указанного в разделе «Количественное определение».

### Производство

Информация в разделе «Производство» призвана привлечь внимание к некоторым важным аспектам процесса производства и не обязательно является исчерпывающей. Содержащиеся в ней инструкции адресова-

ны производителю. Они могут относиться, например, к источнику материалов, процессу производства, его валидации и контролю, к постадийному контролю, а также к испытаниям, которые производитель должен проводить перед выпуском для каждой серии продукта или для выбранных серий. Эти положения не обязательно могут быть подтверждены независимым аналитиком посредством анализа конечного продукта. Компетентным уполномоченным органом может быть установлено, что приведенные в данном разделе инструкции были выполнены. Такое заключение может быть сделано на основании проверки полученных от производителя данных, или при инспектировании производства, или при испытании соответствующих образцов.

Отсутствие раздела «Производство» не означает, что аспекты процесса производства, отмеченные выше, не требуют внимания. Любой описанный в Фармакопее продукт должен производиться в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (НПП, GMP) и соответствующими международными соглашениями, а также национальными и наднациональными законами, распространяющимися на продукты, предназначенные для человека или используемые в ветеринарии.

### Свойства

Информация, приведенная в этом разделе, носит рекомендательный характер.

Если продукт, описанный в монографии, не имеет Сертификата соответствия ЕФ или ГФУ, то информация, приведенная в этом разделе, если нет других указаний, представляет собой требования, за исключением информации, приведенной в скобках.

Растворимость. Для определения растворимости навеску субстанции вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при температуре  $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$ . Предварительно образец может быть растерт. Для медленно растворимых образцов, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается также нагревание на водяной бане до температуры  $30 ^\circ\text{C}$ ; наблюдение проводят после охлажде-

ния раствора до температуры  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$  и энергичного встряхивания в течение 1-2 мин.

Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

Для указания растворимости в данном подразделе используются описательные термины, которые в температурном интервале от  $15^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$  имеют следующий смысл:

Термин	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества	
Очень легко растворим	до 1	
Легко растворим	более 1	до 10
Растворим	более 10	до 30
Умеренно растворим	более 30	до 100
Мало растворим	более 100	до 1000
Очень мало растворим	более 1000	до 10 000
Практически не растворим	более 10 000	
Частично растворим	Термин используется для характеристики смесей, содержащих растворимые и не растворимые компоненты	
Смешивается с...	Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем в любых соотношениях	

### Идентификация

Приводимые в этом разделе испытания не рассчитаны на полное подтверждение химической структуры или состава продукта. Они предназначены для подтверждения с приемлемой степенью достоверности того, что продукт соответствует информации, приведенной на этикетке.

В некоторых монографиях имеются подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентификация». Обычно используют первую идентификацию. Если имеется гарантия того, что данная серия субстанции была ранее сертифицирована на соответствие всем требованиям монографии, испытания из второго подраздела могут использоваться вместо испытаний из первого подраздела.

### Испытания на чистоту и количественное определение

Раздел «Испытания на чистоту» может содержать следующие подразделы: «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Удельное оптическое вращение», «Вещества, выявляемые нингидрином», «Хлориды», «Сульфаты», «Соли аммония», «Железо», «Тяжелые металлы», «Сульфатная зола»,

«Сопутствующие примеси», «Мышьяк», «Потеря в массе при высушивании», «Вода», «рН», «Кислотность или щелочность» и т.п. Если в испытаниях с использованием хроматографических методов после указания вводимого или наносимого объема раствора в микролитрах в скобках указывается количество вещества в микрограммах, то имеется в виду приблизительное количество.

Если указано, что испытание проводят «в защищенном от света месте», то это означает, что следует принять меры для избежания попадания прямого солнечного света, любого другого яркого света, а также исключить попадание ультрафиолетового света, например, путем использования посуды из специального стекла, работы в затемненной комнате и т.д.

Область применения данных разделов. Эти требования не рассчитаны на охват всех возможных примесей. В частности, если какая-либо примесь не определяется с помощью описанных испытаний, не следует делать вывод, что она допустима, если здравый смысл и надлежащая фармацевтическая практика не допускают ее присутствия.

Расчеты. Если при проведении вычислений требуется пересчет на сухое вещество или безводное вещество или оговорено какое-либо другое условие, то потерю в массе при высушивании, содержание воды или иной показатель определяют с помощью метода, описанного в монографии.

Пределы. Указываемые пределы основываются на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики; в них уже учтены обычные аналитические погрешности, допустимый разброс при производстве и приготовлении, а также ухудшение качества в процессе хранения в пределах, которые считаются приемлемыми. При определении соответствия продукта требованиям монографии к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

Результат, полученный в испытании, округляют до указанного в пределе количества значащих цифр (если нет других указаний). При этом последнюю цифру увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна пяти. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше пяти, последнюю цифру оставляют неизменной.

Указание и допустимый предел примесей. Примерное допустимое содержание примеси

или суммы примесей может быть указано в скобках только для информации. Если для данной примеси не указано использование стандартного образца, ее содержание может быть выражено исходя из номинальной концентрации вещества, используемого для приготовления указанного в монографии раствора сравнения (если нет других указаний).

**Эквиваленты.** В тех случаях, когда приводится эквивалент, он дается с таким количеством значащих цифр, которое требуется в данной монографии.

### *Хранение*

Информация и рекомендации, приводимые в разделе «Хранение», не являются исчерпывающими фармакопейными требованиями, и компетентные уполномоченные органы могут указывать конкретные условия хранения, обязательные для исполнения.

Описанные в Фармакопее продукты следует хранить таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и, по возможности, разложение. Если рекомендуются особые условия хранения, включая тип контейнера и температурные пределы, эти рекомендации приводятся в монографии.

Ниже разъясняются выражения, используемые в монографиях в разделе «Хранение».

#### «Защищать от влаги»

- Продукт должен храниться в воздухонепроницаемом контейнере.

- При вскрытии контейнера во влажной атмосфере необходимо проявлять осторожность.

- При необходимости низкое содержание влаги можно поддерживать с помощью осушающих веществ, при условии, что их прямой контакт с продуктом будет исключен.

#### «В защищенном от света месте»

Одно из трех:

- или контейнер должен быть изготовлен из материала, в достаточной степени поглощающего свет, способный вызвать фотохимические превращения;

- или контейнер должен быть помещен во внешний контейнер, обеспечивающий такую защиту;

- или лекарственное вещество должно храниться в темном месте, исключающем возможность попадания такого света.

### *Маркировка*

Маркировка является предметом национальных и наднациональных законода-

тельств, а также международных соглашений. Таким образом, информация в разделе «Маркировка» не претендует на полноту. Она ориентирована прежде всего на фармакопейные цели, и обязательными являются только те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия продукта статье. Вся остальная информация носит рекомендательный характер. В тех случаях, когда в Фармакопее употребляется термин «этикетка», соответствующая информация может быть помещена на контейнере, на упаковке или во вкладыше, в зависимости от решения компетентного уполномоченного органа.

### *Предостережения*

Описываемые в статьях Фармакопее продукты и реактивы, могут оказаться опасными для здоровья, если не предпринять необходимые меры. Во всех случаях следует соблюдать соответствующие положения техники безопасности и охраны труда и в дальнейшем стремиться к введению на производстве принципов надлежащей лабораторной практики (НЛП, GLP). В некоторые статьи включены специальные указания о необходимых мерах предосторожности. Но отсутствие таких указаний не следует трактовать как отсутствие всякого риска.

### *Примеси*

В монографии может быть приведен перечень всех известных и потенциальных примесей, для которых показано, что они контролируются испытаниями. Этот перечень может быть подразделен на две части: «Конкретно указываемые примеси» и «Другие обнаруживаемые примеси».

**Первая часть** включают примеси, ранее квалифицированные компетентным уполномоченным органом. В этот список также включают примеси, для которых известно, что они могут образовываться в результате естественного метаболизма.

**Вторая часть** включает потенциальные примеси, которые не были обнаружены ни в одном из образцов субстанции за время разработки монографии, или содержание которых не превышало 0.1 %, но которые в принципе детектируются с помощью приведенных испытаний.

### *Физические характеристики*

В монографии может также приводиться в качестве информации и рекомендаций перечень физических характеристик, которые не относятся к официальным требованиям, но

тем не менее важны при использовании продукта.

#### Стандартные образцы, стандартные препараты и эталонные спектры

Фармакопейные стандартные образцы (ФСО) - стандартные образцы, введенные Европейской Фармакопеей (EP CRS) или Фармакопеей Украины.

Некоторые монографии предусматривают использование стандартных образцов, стандартных препаратов или эталонных спектров. Они разработаны с учетом их предназначения, и их следует использовать так, как предписывает Фармакопея. В других обстоятельствах они могут оказаться непригодными.

Стандартные образцы, стандартные препараты и эталонные спектры вводятся в действие уполномоченным фармакопейным органом. Полный перечень может быть получен в указанной организации. Эти стандартные материалы являются официальными в случае арбитража.

Рабочие стандартные образцы могут использоваться для проведения текущих анализов при условии, что они откалиброваны по Фармакопейным стандартным образцам (ФСО).

Вся информация, необходимая для правильного использования стандартного образца или стандартного препарата, приводится на его упаковке, во вкладыше или в сопроводительной документации. Если не указано никаких условий высушивания, стандарт следует использовать в таком виде, в котором он получен. Ни сертификат анализа, ни какая-либо иная дополнительная информация не предоставляются. Не указывается также дата «Годен до ...»: гарантируется стабильность препарата в момент отправки и возможность его использования в течение шести месяцев при условии, что не раскупоренный контейнер хранится в условиях, указанных в сопроводительной документации. По истечении этого срока следует проконсультироваться в уполномоченном фармакопейном органе. Стабильность содержимого вскрытого контейнера не гарантируется.

**Химические стандартные образцы.** Аббревиатура ФСО означает химические стандартные образцы, установленные Фармакопеей. Некоторые химические стандартные вещества используются для микробиологического количественного определения антибиотиков. В этом случае их активность выражается в Международных Единицах (МЕ), таким же

образом, как для биологических стандартных препаратов, и указывается на упаковке или в сопроводительном документе.

#### Биологические стандартные препараты.

Большинство упоминаемых в Фармакопее биологических стандартных препаратов - это соответствующие Международные стандарты и стандартные препараты, установленные Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Поскольку они, как правило, доступны в ограниченных количествах, Фармакопея установила в тех случаях, когда это целесообразно, свои биологические стандартные препараты (БСП). Их активность выражена, когда это возможно, в МЕ.

**Эталонные спектры.** Эталонный спектр сопровождается информацией об условиях приготовления испытуемого образца и записи спектра.

#### Сокращения и обозначения

$A$	Оптическая плотность
$A_{1\%}^{1\text{cm}}$	Удельный показатель поглощения
А.м.	Относительная атомная масса
$[\alpha_m]_D^{20}$	Удельное оптическое вращение
БСП	Биологический стандартный препарат
ФСО	Фармакопейный стандартный образец
$d_{20}^{20}$	Относительная плотность
МЕ	Международные Единицы
$\lambda$	Длина волны
М	Молярность
М.м.	Относительная молекулярная масса
$n_D^{20}$	Показатель преломления
ЕФЕ	Европейская фармакопейная единица
ppm	Одна часть на миллион частей
$P$	Вещество или раствор, указанные в статье "Реактивы"
$R_f$	Используется в ТСХ для обозначения отношения пути, пройденного веществом, к пути, пройденному фронтом растворителя
РО	Исходные стандартные вещества для установки титра титрованных растворов в объемном анализе

**Коллекции микроорганизмов**

<b>ATCC</b>	<i>Американская коллекция типовых культур American Type Culture Collection 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852, USA</i>
<b>C.I.P.</b> <b>I.P.</b>	<i>Коллекция Пастеровского института (штаммы бактерий) Collection de l'Institute Pasteur (strains of bacteria) Пастеровский институт (штаммы других микроорганизмов) Service de la Collection Nationale de Culture de Microorganismes (C.N.C.M) 25, rue du Docteur-Roux, F-75015 Paris, France</i>
<b>NCIMB</b>	<i>Национальная коллекция промышленных и морских бактерий National Collection of Industrial and Marine Bacteria Ltd 23 St Machar Drive, Aberdeen AB2 1IRY, Great Britain</i>
<b>NCPF</b>	<i>Национальная коллекция патогенных грибов National Collection of Pathogenic Fungi London School of Hygiene and Tropical Medicine Keppel Street, London WC1E 7HT, Great Britain</i>
<b>NCYC</b>	<i>Национальная коллекция дрожжевых культур National Collection of Yeast Cultures AFRC Food Research Institute Colney Lane, Norwich NR4 7UA, Great Britain</i>
<b>S.S.I.</b>	<i>Staten Serum Institute 80 Amager Boulevard, Copenhagen, Denmark</i>
<b>Украинская коллекция микроорганизмов</b> <i>Институт микробиологии им Д.К. Заболотного НАН Украины 252143, Киев, ул. Заболотного 154. Филиал: Одесский государственный университет им. И.И. Мечникова Биологический факультет, кафедра микробиологии и вирусологии 270058 Одесса, Шампанский переулок, 2</i>	
<b>Коллекция штаммов Российского музея патогенных бактерий</b> <i>Государственный институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича 121002, г.Москва, Сивцев-Вражск, 41</i>	

Другие положения, распространяющиеся на общие статьи и монографии

**Температура**

Помимо терминов, приведенных выше, используются также следующие термины:

Теплый	от 40 °С	до 50 °С
Горячий	от 80 °С	до 90 °С
Температура «водяной бани»	от 98 °С	до 100 °С
Температура «ледяной бани»		0 °С

**Способы выражения концентрации**

Если указано, что при приготовлении смеси растворителей их берут в соотношении (a:b), то имеется в виду соотношение объемов. Например, соотношение гексан – бензол (1:3) означает, что смешивают 1 объем гексана с 3 объемами бензола.

Требования национальной части монографии не являются обязательными для субстанций, имеющих сертификат соответствия монографии ЕФ.

Национальные требования монографий ГФУ представляют собой расширение и ужесточение требований к качеству субстанций в связи со спецификой ввоза и регистрации субстанций в Украине.

Например, профиль органических растворителей в национальной части включает все возможные примеси исходя из возможных схем синтеза. Как правило, субстанция регистрируется не производителем, а посредником и очень часто неизвестна даже краткая технологическая схема производства, следовательно, неизвестны и используемые растворители. Исходя из этого, завод или фирма, закупающая субстанцию у посредника с сомнительным сертификатом происхождения и сертификатом анализа по требованиям нескольких сразу (!) Фармакопей, проведя указанный контроль субстанции, могут быть застрахованы от покупки некачественного товара. Контрольная лаборатория также облегчает себе работу, т.к., проанализировав субстанцию по монографии ГФУ, в случае, если фирма-поставщик ссылается в сертификате анализа на несколько Фармакопей одновременно, избавляет себя от возможных ошибок.

Хотелось бы напомнить, что монографии разрабатывали и включали в ГФУ исходя из заявок производителей для облегчения регистрации, контроля качества и ввоза субстанций на территорию Украины.

В настоящее время готовится дополнение к ГФУ, в которое будет включено наибольшее возможное число монографий на химические субстанции. В различной стадии готовности к изданию находится около 90 монографий.

Леонтьев Д.А.

канд. фарм. наук, руководитель группы «Валидация аналитических методик и стандартных образцов» отдела ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

## **Валидация аналитических методик и испытаний Система Фармакопейных стандартных образцов Государственной Фармакопеи Украины**

В соответствии с требованиями, предъявляемыми при регистрации лекарственных средств (ЛС) в Европейском сообществе, США и Японии, все аналитические методики, включаемые в аналитическую нормативную документацию (АНД), должны быть валидированы [1]. Кроме того, валидация является также обязательным требованием надлежащей производственной практики (GMP) для всех методик, используемых для контроля качества ЛС на всех этапах их производства [2]. В связи с этим в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ) введена общая статья «Валидация аналитических методик и испытаний».

Соответствующие общие статьи имеются в Фармакопеях США и Японии [3, 4]. В Европейской Фармакопее (ЕФ) валидация аналитических методик вынесена в отдельный документ «Техническое руководство по разработке монографий» [5], в связи с чем статья ГФУ имеет статус национальной. В качестве основы статьи ГФУ «Валидация аналитических методик и испытаний» использовано редакционно переработанное руководство ЕФ.

Необходимо отметить, что в «Техническое руководство по разработке монографий» вошли в полном объеме документы, введенные в действие соответствующими директивами ЕЭС - «Валидация аналитических методик: термины и определения» [6] и «Валидация аналитических методик: методология проведения» [7]. Таким образом, несмотря на национальный статус общей статьи ГФУ, в ее основе лежат требования, являющиеся обязательными при регистрации ЛС в ЕЭС.

Процедуре валидации методик отчасти соответствовала практика представления пояснительной записки, в которую входило как научное обоснование, так и подтверждающие его экспериментальные данные. Однако процедура валидации имеет существенные отличия:

- по терминологии

Терминология, используемая в монографии ГФУ, соответствует терминологии Меж-

дународной организации по стандартизации (ISO) [8, 9].

Терминология, принятая в бывшем СССР [10], отличается от терминологии ISO. Например, английский термин precision (переведен как точность) вообще отсутствует в ГОСТе [10], в то же время термины точность и правильность в данном ГОСТе имеют практически одно и то же значение.

- по проведению эксперимента

Валидация требует проведения эксперимента гораздо большего объема и во многом принципиально отличается от метрологических подходов, практиковавшихся в бывшем СССР.

При проведении валидации аналитическая система (оборудование, электроника, аналитические операции и анализируемые образцы) рассматривается как единое целое. При этом изучается пригодность всей системы в целом, а не каждого из промежуточных результатов (например, взятие навески, доведение до объема, выполнение измерений). Однако при этом для каждой из критических операций изучается ее влияние на конечный результат.

В соответствии с требованиями статьи ГФУ «Валидация аналитических методик и испытаний», все методики и испытания, входящие в монографии ГФУ или АНД, должны быть валидированы. Все методики анализа, включенные в монографии ГФУ, являются валидированными. Для методик/показателей, включаемых в АНД, объем требуемых валидационных исследований определяется следующим:

- если методика не описана в Фармакопее, необходимо проведение валидации в полном объеме;

- если в Фармакопее имеется соответствующая монография и используется соответствующая методика, требования к валидации определяются следующим:

Для субстанций:

- при наличии сертификата соответствия монографии ЕФ (certificate of suitability of

monograph of the European Pharmacopoeia), валидация не требуется.

- при отсутствии сертификата соответствия монографии ЕФ, необходимо продемонстрировать, что все примеси (сопутствующие примеси и остаточные количества органических растворителей) контролируются. Для специфических примесей может потребоваться введение дополнительных испытаний и нормирования содержания.

Для ГЛС необходимо продемонстрировать, что для данного состава (вспомогательные вещества, консерванты) и упаковки (от которой во многом зависит стабильность препарата и возможные продукты разложения) фармакопейные методики (например, количественного определения, контроля посторонних примесей) дают корректные результаты.

Подходы к проведению валидации методик анализа биологических и биотехнологических препаратов могут быть иными, чем указано в данной статье.

**Структура общей статьи «Валидация аналитических методик и испытаний»**

Статья «Валидация аналитических методик и испытаний» состоит из вводной части и трех разделов – А, В и С.

Раздел А «Термины и определения» (соответствует документу ЕЭС [6])

Прежде всего, дается определение валидации:

*«Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач».*

Необходимо подчеркнуть два момента:

1. Валидация – это экспериментальное доказательство. Это означает, что валидация обязательно включает в себя получение экспериментальных данных, подтверждающих корректность валидируемой методики. Валидация не может быть только теоретическим рассмотрением методики.

2. Для того, что бы продемонстрировать пригодность методики для решения предполагаемых задач, должны быть сформулированы критерии пригодности методики.

При проведении валидации используются валидационные характеристики (Табл. 1).

Таблица 1

**Типичные валидационные характеристики**

Валидационная характеристика	Определение
Специфичность (specificity)	Способность однозначно оценивать анализируемое вещество в присутствии других компонентов, которые могут присутствовать в образце
Правильность (accuracy, trueness)	Характеризует степень соответствия между полученным значением и известным истинным значением или справочной величиной
Точность (precision) - может рассматриваться на трех уровнях:	Характеризует степень близости (или степень разброса) результатов для серии измерений, выполненных на различных пробах одного и того же однородного образца
Сходимость (repeatability)	Характеризует точность методики при ее выполнении в одних и тех же условиях в течение небольшого промежутка времени
Внутрилабораторная точность (intermediate precision)	Характеризует влияние внутрилабораторных вариаций: различные дни, различные аналитики, различное оборудование и т.п. изменения
Воспроизводимость (reproducibility)	Характеризует точность в межлабораторном эксперименте. Используется для валидации фармакопейных методик
Предел обнаружения (detection limit)	Представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть обнаружено (но не обязательно определено количественно)
Предел количественного определения (quantitation limit)	Минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть количественно определено с требуемой правильностью и точностью
Линейность (linearity)	Способность методики (в пределах диапазона применения) давать величины, прямо пропорциональные концентрации (количеству) анализируемого вещества в образце
Диапазон применения (range)	Интервал между минимальной и максимальной концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет требуемую точность, правильность и линейность
Робастность (robustness)	Способность аналитической методики не подвергаться влиянию малых, задаваемых (контролируемых) аналитиком изменений в условиях выполнения методики. Робастность является показателем надежности методики при ее использовании в указанных условиях

Валидационные характеристики являются инструментом, позволяющим оценить пригодность методики своему предназначению. Однако валидационные характеристики не являются критериями пригодности, такие критерии описаны только для некоторых из них (например, для диапазона применения).

В монографии приводятся рекомендации по проведению валидации для важнейших типов испытаний:

- идентификация;
- испытания на чистоту:
  - количественные,
  - предельные;
- количественное определение (для действующего вещества и других компонентов (например, консервантов)).

Используемые валидационные характеристики и методология проведения валидации зависят от испытания (Табл. 2). Для других испытаний (например, «Растворение», «Размер частиц») может потребоваться использование иных подходов.

Раздел В «Методология проведения валидации» (соответствует документу ЕЭС [7])

Раздел имеет следующую структуру:

1. Описание методологии проведения валидации для валидационных характеристик (т.е. показано, как изучать специфичность

для идентификации, испытаний на чистоту, количественного определения).

2. Описываются типичная постановка эксперимента и представляемые данные.

Последовательность рассмотрения валидационных характеристик отражает возможный процесс проведения валидации. Однако, получаемые экспериментальные данные, как правило, используются одновременно для нескольких валидационных характеристик (например, для линейности, точности и правильности).

Раздел С «Особенности проведения валидации для некоторых фармакопейных методов»

Приведенные в данном разделе рекомендации учитывают специфику аналитических методов, описанных в ГФУ, и позволяют проконтролировать типичные для данного метода источники ошибок.

Объем валидационных исследований зависит от метода анализа: например, для метода определения сульфатной золы валидация не требуется.

В Табл. 3 перечислены фармакопейные методы, для которых приведены рекомендации по выполнению валидации.

Таблица 2

**Валидационные характеристики, рассматриваемые для различных испытаний**

Валидационные характеристики	Идентификация	Испытания на чистоту		Количественное определение растворение; определение содержания, активности
		количественные	предельные	
Правильность	-	+	-	+
Точность: сходимость внутрилабораторная точность		+ +*	- -	+ +*
Специфичность **	+	+	+	+
Предел обнаружения	-	-***	+	-
Предел количественного определения	-	+	-	-
Линейность	-	+	-	+
Диапазон применения	-	+	-	+

Примечания:

- характеристика обычно не исследуется;
- + характеристика обычно исследуется;
- \* в тех случаях, когда проводится исследование воспроизводимости, исследование промежуточной точности не требуется;
- \*\* недостаток специфичности аналитической методики можно компенсировать другой (другими) дополнительной аналитической методикой (см. п. 4.2);
- \*\*\* может потребоваться в некоторых случаях.

Таблица 3

**Фармакопейные методы анализа, для которых приведены рекомендации по проведению валидации**

Метод анализа	№ статьи ГФУ
Оптическое вращение	2.2.7.
Абсорбционная спектрофотометрия	2.2.25
Неинструментальные предельные испытания: определение прозрачности и степени мутности жидкостей	2.2.1.
определение степени окраски жидкостей	2.2.2.
кислотность/щелочность	
Испытания на предельное содержание примесей:	
сульфатная зола	2.4.14.
тяжелые металлы	2.4.8.
цветные реакции или реакции осаждения	
Атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС)	2.2.23.
Хроматографические методы:	
тонкослойная хроматография	2.2.27.
газовая хроматография	2.2.28.
жидкостная хроматография	2.2.29.

Необходимо отметить, что стандартизация в области проведения валидации интенсивно развивается. В третьем издании «Руководства по разработке монографий» [5] включены рекомендации по проведению валидации для титриметрических методов и для определения воды полумикрометодом (методом К. Фишера). Данные рекомендации будут включены в общую статью ГФУ при ее пересмотре.

Несмотря на достаточно обширные рекомендации, приведенные в общей статье ГФУ и других официальных документах, регламентирующих проведение валидации аналитических методик при регистрации ЛС, ответы на многие принципиальные вопросы в данных документах отсутствуют. В связи с этим уместно привести цитату из судебного заключения регистрирующих органов США – FDA (Barr Ruling 1993) по вопросам проведения валидации при регистрации ЛС: «FDA считает, что требования официальных документов являются неясными и неполными, в связи с чем заявитель обязан использовать научное обоснование для принятия решения и, там, где это уместно, обращаться к научным публикациям» [11].

Важнейшим вопросом при проведении валидации является установление критериев пригодности методики своему назначению. Ранее уже подчеркивалось отличие валидационных характеристик от критериев пригодности. Действительно, при проведении валидации нас интересует не сама, например, линейность как таковая, а ответы на

практические вопросы: например, можно ли использовать один раствор сравнения или необходимо использовать два раствора сравнения с различными концентрациями (то есть значима или незначима для методики неопределенность, связанная с тем, что калибровочная зависимость не проходит через начало координат).

В настоящее время в ЕФ [12-14] и в ГФУ [15-17] интенсивно проводятся работы, посвященные установлению критериев качества для результатов анализа. Выработка таких критериев позволяет:

- проконтролировать качество полученных результатов анализа, т.е. решить, что именно в случае получения отрицательных результатов следует браковать: анализируемое ЛС или полученные результаты анализа;
- сделать обоснованное заключение о пригодности методики своему назначению при проведении валидации.

Требования к результатам анализа определяются, в первую очередь, показателем качества (количественное определение, растворение, однородность содержания). Для количественного определения требования зависят от следующего:

- что анализируется: субстанция или ГЛС;
- каковы пределы содержания.

Интегральным критерием пригодности для количественных методик является неопределенность результатов анализа. Данные требования уже введены в некоторые общие статьи. В ЕФ, 2001, включена новая общая статья – «Хроматографические разделительные методы» (2.2.46.) (Chromatographic separation techniques), в которой требования к результатам анализа для хроматографических методов количественного определения четко увязаны с пределами содержания анализируемой субстанции. В национальную часть общей статьи ГФУ 2.2.25. «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» также введены требования к неопределенности результатов анализа. Данные требования должны использоваться при проведении валидации аналитических методик и испытаний в качестве критериев их пригодности своему назначению.

*Система Фармакопейных стандартных образцов ГФУ*

Введение в действие Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) невозможно без создания и введения в действие системы

Фармакопейных стандартных образцов (ФСО). Основные положения относительно ФСО приведены в ГФУ в разделе «Общие замечания».

Основные положения:

1. В качестве ФСО используются стандартные образцы Государственной Фармакопеи Украины или Европейской Фармакопеи. ФСО ГФУ и ФСО ЕФ (EP CRS) равноценны.

2. ФСО вводятся в действие фармакопейным органом: ФСО ЕФ – Европейским отделом качества лекарственных средств (EDQM); ФСО ГФУ – ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». Полный перечень ФСО может быть получен в указанных организациях.

3. ФСО являются официальными при проведении арбитражного анализа.

4. ФСО используются для аттестации рабочих стандартных образцов (РСО) предприятия.

5. В качестве Фармакопейных стандартных образцов используются:

- химические СО, обозначаются как ФСО (соответствуют EP CRS); используются в испытаниях, проводимых химическими методами анализа;

- биологические стандартные препараты, обозначаются как БСП (соответствуют EP BRP); используются в испытаниях, проводимых биологическими методами;

- эталонные спектры. Используются, в основном, для идентификации (метод ИК).

6. ФСО предназначены для одноразового использования. Срок хранения невскрытой упаковки ФСО составляет не менее 6 мес. при хранении в предписанных условиях. Для ФСО информация по использованию приводится непосредственно на упаковке. Для БСП дополнительно представляется сертификат.

#### *Основные различия системы СО ГФУ и ГСО ГФ XI*

1. Система СО предполагает двухуровневую структуру СО – официальные (ФСО) и РСО.

Основными моментами, определяющими специфику использования РСО, являются следующие [18]:

- РСО используется только для контроля качества в пределах предприятия;

- РСО используются вместо ФСО, указанных в АНД;

- РСО аттестуются по ФСО, указанным в АНД;

- РСО аттестуются самим предприятием;

- РСО аттестуются и используются в соответствии с внутренней системой качества.

Использование РСО обусловлено относительно высокой стоимостью ФСО и большой потребностью в СО для внутризаводского контроля качества.

Отметим, что ранее термин РСО использовался в ином значении. В бывшем СССР термин РСО обозначал субстанцию или реактив, которые использовали в качестве СО. Аттестация РСО по официальному СО предприятием никогда не проводилась. Соответственно, в АНД различали раствор СО и раствор РСО. Однако в соответствии с терминологией, принятой в ГФУ, раствор стандартного образца (официального или РСО) обозначается как «раствор сравнения», и затруднений с терминологией при обозначении раствора не возникает.

2. Статус ФСО. ФСО являются не государственными СО (ГСО), а отраслевыми СО. Это соответствует ДСТУ «Стандартні зразки. Основні положення, порядок розроблення, атестації, затвердження, реєстрації і застосування» [19]. В соответствии с определением данного документа, ГСО – это СО, используемые всеми предприятиями независимо от их подчиненности; отраслевые СО – это СО, используемые предприятиями отрасли в порядке, установленном в отрасли.

3. Система документации на ФСО. Ранее на фармацевтические ГСО утверждалась фармакопейная статья. При этом в таких статьях отсутствовали требования к аттестации ГСО; изложенные показатели отражали только требования к исходному материалу. Аттестацию таких ГСО проводила другая организация, например, ГНИИСКЛС или ГНЦЛС. Таким образом, орган, вводящий в действие ГСО (Фармакопея), не мог отвечать за качество фармацевтического ГСО.

ФСО ГФУ вводятся в действие ГП НЭФЦ на основании внутренней документации, что соответствует практике ЕФ.

4. Уровень требований к ФСО. ФСО ГФУ должны быть равноценны ФСО ЕФ, что накладывает большую ответственность на фармакопейный орган. Уровень требований к ГСО ГФ XI является недостаточным и не позволяет гарантировать качество ФСО. Это потребовало разработки теоретической базы аттестации ФСО ГФУ и методик аттестации. Наиболее важными моментами была разработка требований к неопределенности аттестованного значения, к неоднородности

ФСО и к установлению срока годности. На основании этих требований были разработаны соответствующие процедуры аттестации.

### Специфика использования ФСО ГФУ

1. ФСО ЕФ предназначены только для анализа субстанций, описанных в монографиях ЕФ. В это же время пользователя ФСО (т.е. регистрирующий орган, лаборатории Госинспекции и предприятия) интересует, в первую очередь, контроль качества ГЛС, находящихся на рынке страны. В связи с этим область применения ФСО ГФУ расширена на ГЛС, для анализа которых он может использоваться. Если в АНД на ГЛС используется ФСО ЕФ, то за корректность такого использования отвечает не ЕФ, а заявитель и регистрирующий орган.

2. Система ФСО должна принимать во внимание специфику фармацевтической отрасли Украины, в первую очередь, отсутствие в настоящий момент на отечественных предприятиях GMP. Поскольку на предприятии отсутствует система качества по аттестации и использованию СО, для всех анализов должны использоваться только официальные СО, т.е. ФСО. В связи с этим для ФСО ГФУ должен устанавливаться срок годности, т.к. они должны храниться в лаборатории.

3. В связи с вышеизложенным, к ФСО ГФУ прилагается информационный лист, в котором указывается следующая специфическая информация:

- область применения ФСО ГФУ (монографии ГФУ и АНД, с указанием показателей качества и метода анализа, для использования в которых предназначен данный ФСО ГФУ);

- срок годности ФСО ГФУ в предписанных условиях;

- другая информация, необходимая для корректного использования ФСО ГФУ.

Отметим, что срок переаттестации устанавливается для всех ФСО (ЕФ, Фармакопей США и др.). По истечении данного срока Фармакопея по результатам анализа либо изымает серию данного ФСО, либо продлевает ее действие до следующей переаттестации. По истечении срока годности ГП НЭФЦ проводит переаттестацию ФСО ГФУ, после которой срок годности может быть продлен.

Одной упаковки ФСО ГФУ достаточно для выполнения анализа по всем показателям качества (для количественного определения — в двух повторностях).

Система РСО на предприятии может быть введена в действие уже сейчас при условии, что реализованы все необходимые предпосылки для работы с РСО. В настоящее время для двух предприятий Украины (АО «Киев-медпрепарат» и АО «Галичфарм») разработаны, утверждены на предприятии и согласованы с Государственным департаментом по контролю за качеством, безопасностью и производством лекарственных средств и изделий медицинского назначения и ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» документы «Положение о РСО предприятия». «Положение о РСО предприятия» предоставляет производителю возможность использовать РСО для контроля качества в пределах предприятия.

В настоящее время аттестовано 50 ФСО ГФУ (Табл. 3). Минимальное время, необходимое на разработку и аттестацию нового стандартного образца, составляет около 1 мес.

Информация об аттестованных ФСО ГФУ публикуется в журнале «Фармаком», а также присутствует в сети Интернет на сайтах ГФУ (<http://phukr.kharkov.ua>) и журнала «Фармаком» (<http://Farmacomua.narod.ru>).

Для получения ФСО ГФУ необходимо обращаться в ГП НЭФЦ по адресу: 61085, г. Харьков - 85, ул. Астрономическая, 33, тел. 190-601, e-mail [ogf@phukr.kharkov.ua](mailto:ogf@phukr.kharkov.ua)

По вопросам аттестации ФСО ГФУ, а также их корректного использования рекомендуется обращаться на этапе разработки АНД.

### ЛИТЕРАТУРА

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 2B. - EUROPEAN COMMISSION Directorate General III — Industry, Pharmaceuticals and cosmetics. — 1998.
2. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty second Report. (WHO Technical Report Series, № 823). — Geneva: World Health Organization, 1992. — P. 14-79.
3. The United States Pharmacopoeia, XXIV ed. - United States Pharmacopoeial Convention, Inc, 2000. - P. 2149.
4. The Japanese Pharmacopoeia, XIII ed. - The Ministry of Health and Welfare, 1996. - P. 1071.
5. Technical Guide for the Elaboration of Monographs, 3rd Edition. Pharmeuropa // 1999. — December. - 88 p.
6. Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology. 3AQ14a, Directive 75/318/EEC. - 1994.
7. Validation of Analytical Procedures: Methodology. 3AQ13a, Directive 75/318/EEC. - 1996.
8. ISO "VIM (International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology)", 2nd ed. — Geneva: International Organization for Standardization, 1993.
9. ISO 3534-1:1993. Statistics - Vocabulary and symbols - Part 1: Probability and General Statistical Terms", 1<sup>st</sup> ed. —

Таблица 3  
**ФСО ГФУ, имеющиеся в наличии на 24.01.02.**

№	ФСО	Показатель	Метод	Количество в упаковке, г	№ серии
1.	Адреналин	И. П. КО	ИКс. СФ. ВЭЖХ.	0.150	051001
2.	Аланин	И. КО	ВЭЖХ	0.110	181201
3.	4-аминофенол	П	ТСХ. ВЭЖХ	0.055	010101
4.	Анальгин	И. П. КО. Р	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.500	010801
5.	Анестезин	И. П. КО	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ.	0.350	020301
6.	Аргинина гидрохлорид	И. КО	ВЭЖХ	0.110	191201
7.	Артикаина гидрохлорид	И. КО	ВЭЖХ	0.100	011001
8.	Валин	И. КО	ВЭЖХ	0.090	301201
9.	Винборон (феникаберан)	КО	СФ	0.120	030901
10.	Гидрокортизона ацетат	И. П. КО	ИКс. ТСХ. ВЭЖХ	0.120	171201
11.	Гистидина гидрохлорида моногидрат	И. КО	ВЭЖХ	0.060	211201
12.	Глицин	И. КО	ВЭЖХ	0.140	201201
13.	Декстран-40 для проверки пригодности хроматографической системы	ММР	ГХ	0.025	10800
14.	Декстран - 40 для проверки подлинности	И	ИК	0.025	120800
15.	Димедрол	И. П. КО. Р. ОС.	СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.460	040101
16.	Дитилин	И. П. КО	СФ. ТСХ	0.250	041201
17.	1-(2,6-дихлорфенил)индолин-2-он (примесь А натрия диклофенака)	П	ТСХ. ВЭЖХ	0.015	010301
18.	Для определения цис-изомера трамадола гидрохлорида	П	ВЭЖХ	0.001 цис-изомера и 0.100 трамадола г/х	10600
19.	Доксицилина г/х	И. П. КО. Р. ОС	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.250	060601
20.	Ибупрофен	И. КО. Р	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ.	0.160	030301
21.	Изолейцин	И. КО	ВЭЖХ	0.080	111201
22.	Кислота ацетилсалициловая	И. КО. Р. ОС	ИКс. СФ. ВЭЖХ.	0.350	031000
23.	Кислота салициловая	П	СФ. ВЭЖХ	0.060	021000
24.	Комплект ФСО для калибровки ММР декстранов 40 и 60/70:	И. ММР	ИК. ВЭЖХ	По 0.025	
25.	Кофеин	КО. Р. ОС	СФ. ВЭЖХ	0.160	011000
26.	Лейцин	И. КО	ВЭЖХ	0.170	231201
27.	Лизина гидрохлорид	И. КО	ВЭЖХ	0.190	241201
28.	2-метил-5-нитроимидазол (примесь метронидазола)	П	ТСХ. ВЭЖХ	0.100	010601
29.	Метионин	И. КО	ВЭЖХ	0.100	251201
30.	Метронидазол	И. П. КО. Р. ОС.	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.360	020801
31.	Натрия диклофенак	И. П. КО. Р. ОС	СФ. ТСХ. ВЭЖХ.	0.250	020101
32.	Новокаин	И. П. КО	ИКс. СФ. ТСХ	0.350	010301
33.	Офлоксацина г/х	И. П. КО. Р	ИКс. СФ. ВЭЖХ	0.180	020801
34.	Парацетамол	И. П. КО. Р. ОС	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.380	041000
35.	Пиридоксина г/х	И. П. КО	СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.400	020601
36.	Пиродазол	И. П. КО. Р. ОС	ИКс. СФ. ТСХ	0.180	221001
37.	Пролин	И. КО	ВЭЖХ	0.110	271201
38.	Рифампицин	И. П. КО	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.350	161201
39.	Синэстрол	И. КО	ВЭЖХ	0.050	010401
40.	Трамадола гидрохлорид	И. КО. Р. ОС	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.220	030101
41.	Треонин	И. КО	ВЭЖХ	0.080	281201
42.	Триптофан	И. КО	ВЭЖХ	0.030	291201
43.	4-хлорацетанилид	П	ТСХ. ВЭЖХ	0.130	010201
44.	Фенилаланин	И. КО	ВЭЖХ	0.120	261201
45.	Флуконазол	И. КО	СФ. ТСХ	0.200	10801
46.	Цефазолина натриевая соль	И. КО	ТСХ. ВЭЖХ	0.220	030801
47.	Цефтриаксона натриевая соль	И. П. КО	ИКс. ВЭЖХ	0.150	031201
48.	Цефотаксим	И. П. КО	ИКс. ТСХ. ВЭЖХ	0.12	121201
49.	Цианокобаламин	И. П. КО	СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.050	011200
50.	Ципрофлоксацина г/х	И. П. КО. Р	ИКс. СФ. ТСХ. ВЭЖХ	0.250	010701

Сокращения:

**И**-Идентификация, **П**-Содержание примесей, **КО**-Количественное определение, **Р**-Растворение для твердых дозированных форм, **ОС**-Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, **ММР**-Молекулярно-массовое распределение, **ИКс**-Инфракрасная спектроскопия, **СФ**-Спектрофотометрия в УФ и видимой областях, **ТСХ**-Тонкослойная хроматография, **ГХ**-Газовая хроматография, **ВЭЖХ**-Высокоэффективная жидкостная хроматография

Geneva: International Organization for Standardization, 1993.

10. ДСТУ2681-94. Метрологія. Терміни та визначення. Держстандарт України. - Київ, 1994. - 67 с.

11. United States v. Barr Labs., Inc., Consolidated Docket No. 92-1744 (AMW). -(Court Ruling 2/4/93).

12. A.G.J. Daas, J.H.McB Miller. Content limits in the European Pharmacopoeia // Pharmeuropa. - 1997. - Vol.9, № 1. - P. 148-156.

13. A.G.J. Daas, J.H.McB Miller. Content limits in the European Pharmacopoeia// Pharmeuropa. - 1998. - Vol.10, № 1. - P. 137-146.

14. A.G.J. Daas, J.H.McB Miller. Relationship Between Content Limits, System Suitability for Precision and Acceptance/Rejection Criteria for Assays Using Chromatographic Methods// Pharmeuropa. - 1999. - Vol.11, № 4. - P.571-577.

15. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А., Георгиевский В.П. Стандартизация хроматографического ана-

лиза лекарственных средств. Сообщение 1. Метрологические аспекты применения высокоэффективной жидкостной хроматографии // Фармаком. - 1995. - № 7. - С. 8-19.

16. Леонтьев Д.А. К созданию Государственной фармакопей Украины. К вопросу о валидации аналитических методик // Фармаком. - 1999. - № 6. - С. 56-58.

17. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ // Фізіологічно активні речовини. - 2001. - № 1 (31). - С. 32-44.

18. Леонтьев Д.А. До питання створення системи фармацевтичних стандартних зразків в Україні // Фармацевтичний журнал. - 2001. - № 5. - С. 28-37.

19. ДСТУ 3232-95. Стандартні зразки. Основні положення, порядок розроблення, атестації, затвердження, реєстрації і застосування. Держстандарт України. - Київ, 1996. - 39 с.

Хованская Н.П.

канд. фарм. наук, зав. лабораторией фармакопейного анализа

ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

## Опыт работы с общими и частными статьями Государственной Фармакопей Украины в лаборатории фармакопейного анализа ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Импортные субстанции, поступающие в лабораторию фармакопейного анализа с 1997 года (когда Фармакопейный комитет приступил к работе над Государственной Фармакопеей Украины (ГФУ)), анализировались не только по аналитической нормативной документации (АНД), но и контролировались на соответствие требованиям монографий Европейской Фармакопей, так как создаваемая в Украине Фармакопея гармонизировалась с Европейской Фармакопеей.

В результате нами накоплен опыт работы с общими и частными статьями ГФУ.

Остановимся на тех особенностях и различиях в подходах, требованиях и методологии ГФУ и привычной нам ГФ XI, на которые необходимо обращать внимание при контроле по различным показателям, разработке методик анализа, пересмотре АНД.

1. При проведении анализа используются реактивы, растворы реактивов и индикаторов, эталонные растворы, буферные растворы, титрованные растворы. Поэтому, в первую очередь хотелось бы остановиться на различиях ГФУ и ГФ XI, касающихся реактивов.

Как уже упоминалось, в ГФУ в одной общей статье **4. Реактивы** собраны используемые в фармацевтическом анализе:

- реактивы и растворы реактивов (подраздел 4.1.1.);

- эталонные растворы для испытаний на предельно допустимое содержание примесей (подраздел 4.1.2.);

- буферные растворы (подраздел 4.1.3.);

- исходные стандартные вещества для титрованных растворов (подраздел 4.2.1.);

- титрованные растворы (подраздел 4.2.2.).

В текстах монографий ГФУ на субстанции (и в дальнейшем, соответственно, в АНД) все реактивы, включенные в общую статью **4**, указываются в точном соответствии с их названием в этой общей статье. При этом название реактива или раствора реактива выделяется курсивом, и далее стоит литера *P*.

Например, если в монографии указано *метанол P*, необходимо использовать метанол, требования к качеству которого описаны в статье **4.1.1.** без указания литеры.

Растворитель или реактив с особыми требованиями к качеству в монографии и в статье **4.1.1** может быть указан под тем же названием, но с добавлением к литере *P* цифры 1 или 2.

Например, *метанол P1*, в отличие от *метанола P* должен удовлетворять указанным в статье **4.1.1.** требованиям по спектральной

чистоте в диапазоне длин волн от 210 нм до 260 нм.

*Метанол Р2* должен содержать не менее 99.8 %  $\text{CH}_4\text{O}$  и более высокие требования к спектральной чистоте при длине волны 225 нм, чем *метанол Р1*.

Особые требования к качеству реактива могут быть отражены также в его названии. Например, если в монографии указан *метанол подкисленный Р* или *метанол безводный Р*, или *метанол, свободный от альдегидов Р*, необходимо использовать реактив, требования к качеству которого описаны в статье 4.1.1. под соответствующим названием *метанол подкисленный* или *метанол безводный*, или *метанол, свободный от альдегидов*.

Аналогично даны ссылки на растворы реактивов, описанные в общей статье 4.1.1. Если в указанной статье описан раствор реактива определенной концентрации, то в частных монографиях концентрация раствора не указывается, а указывается название раствора в точном соответствии с его названием в общей статье 4.1.1.

Например, *нингидрина раствор Р*, или *нингидрина раствор Р1*, или *нингидрина раствор Р2*, соответственно.

Если в общей статье 4.1.1. нет необходимого раствора реактива, то в тексте монографии указывается конкретная концентрация используемого раствора реактива в г/л, например, раствор 150 г/л *аммония ацетата Р*.

Особое внимание при проведении анализа и при пересмотре АНД в этот переходный период следует обращать на концентрацию растворов реактивов, используемых в моно-

графиях и в АНД без указания концентрации, так как в статье ГФУ 4. Реактивы и в ГФ XI могут различаться концентрации реактивов или растворителей, используемых для их приготовления (см. Табл. 1).

Вышесказанное относится также и к растворам индикаторов, так как в ГФУ и ГФ XI имеются существенные расхождения не только в концентрациях этих растворов, но и в способах их приготовления. В качестве примера рассмотрим растворы бромтимолового синего ( $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$ ).

ГФ XI	ГФУ
1. 0.1 г индикатора растворяют в 50 мл 95 % спирта при нагревании на водяной бане и после охлаждения доводят объем раствора водой до 100 мл	<i>Бромтимолового синего раствор Р1.</i> 50 мг бромтимолового синего Р растворяют в смеси 4 мл 0.02 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта Р, доводят объем раствора водой до 100 мл
2. 0.1 г индикатора растворяют в 8 мл раствора натрия едкого (0.02 моль/л) и доводят объем раствора свежепрокипяченной и охлажденной водой до 250 мл	<i>Бромтимолового синего раствор Р2.</i> Раствор 10 г/л в диметилформамиде Р
3. 1 % раствор в диметилформамиде	<i>Бромтимолового синего раствор Р3.</i> К 0.1 г бромтимолового синего Р прибавляют 3.2 мл 0.05 М раствора натрия гидроксида и 5 мл спирта (90 % об/об) Р, нагревают до растворения, раствор охлаждают и доводят спиртом (90 % об/об) до объема 250 мл

2. При контроле качества лекарственных средств, разработке методик анализа и регламентируемых требований АНД, необходимо

Таблица 1

ГФ XI		ГФУ	
название реактива	концентрация	название реактива	концентрация
Натра едкого раствор	10 %	<i>Натрия гидроксида раствор</i>	20 %
-	-	<i>Натрия гидроксида раствор разведенный</i>	8.5 %
Кальция хлорида раствор	20 %	<i>Кальция хлорида раствор</i>	7.35 % (73.5 г/л)
Кислота серная разведенная	15.5 - 16.5 %	<i>Серная кислота разведенная</i>	9.8 % (98 г/л)
Калия бихромата раствор	5 %	<i>Калия дихромата раствор</i>	10.6 % (106 г/л)
-	-	<i>Калия дихромата раствор Р1</i>	0.5 % (5 г/л)
Калия йодида раствор	10 %	<i>Калия йодида раствор</i>	16.6 % (166 г/л)
Аммония ванадата раствор	0.5 % раствор в концентрированной серной кислоте	<i>Аммония ванадата раствор</i>	1.2 г аммония ванадата растворяют в 95 мл воды и доводят объем до 100 мл серной кислотой Р
Натрия сульфида раствор	2 г растворяют в воде, прибавляют 2-3 капли глицерина и доводят объем раствора водой до 100 мл	<i>Натрия сульфида раствор</i>	12 г натрия сульфида Р растворяют при нагревании в 45 мл смеси вода Р – глицерин (85 %) Р (10:29), затем охлаждают и доводят объем этой же смеси растворителей до 100 мл.

обратить внимание на различие подходов в определении некоторых показателей качества в ГФУ и ГФ XI.

При пересмотре АНД невозможно механически перенести требования показателей, разработанных в соответствии с требованиями общих статей ГФ XI, указав только ссылку на общие статьи ГФУ; в каждом конкретном случае необходимо проводить тщательный анализ вводимых изменений.

Различия в методологических подходах, условиях проведения анализа, мотивации регламентации имеются в общих статьях по физическим, физико-химическим методам анализа, по биологическим испытаниям и фармако-технологическим испытаниям. О некоторых различиях уже упоминалось в предыдущих докладах, более глубокое рассмотрение таких различий по конкретным методам и испытаниям станет предметом рассмотрения последующих семинаров.

Хотела бы обратить внимание на различия требований ГФ XI и общей статьи ГФУ 2.2.2. «**Определение степени окраски жидкостей**», так как показатель «Цветность раствора» входит практически во все монографии и АНД на субстанции.

В отличие от ГФ XI, где для определения степени окраски растворов используют по 7 эталонов 4 шкал цветности, в ГФУ предложено

5 шкал цветности, причем шкала В состоит из 9 эталонов. Эталон В<sub>9</sub> служит для сравнения при определении раствора как «бесцветный».

Таблица 3

**Сравнение шкал оттенков окраски по ГФ XI и ГФУ**

ГФ XI	ГФУ
Эталон коричневого оттенка (шкала а, 7 эталонов различной интенсивности)	Эталон шкалы В (коричневые оттенки, 9 эталонов различной степени окраски)
	Эталон шкалы ВУ (коричневато-желтые оттенки, 7 эталонов различной степени окраски)
Эталон желтого оттенка (шкала б, 7 эталонов различной интенсивности)	Эталон шкалы У (желтые оттенки, 7 эталонов различной степени окраски)
Эталон розового оттенка (шкала в, 7 эталонов различной интенсивности)	
	Эталон шкалы R (красные оттенки, 7 эталонов различной степени окраски)
Эталон зеленого оттенка (шкала г, 7 эталонов различной интенсивности)	Эталон шкалы ГУ (зеленовато-желтые оттенки, 7 эталонов различной степени окраски)

В ГФ XI для приготовления эталонов 4 шкал цветности используется 4 основных раствора, которые, в свою очередь, приготовле-

Таблица 4

**Сравнение эталонов цветности по степени окраски**

Коричневые оттенки, шкала		Коричневато-желтые и желтые оттенки, шкала			Красные оттенки, шкала		Зеленые и зеленовато-желтые оттенки, шкала	
а	В	б	ВУ	У	в	Р	г	ГУ
ГФ XI	ГФУ	ГФ XI	ГФУ	ГФУ	ГФ XI	ГФУ	ГФ XI	ГФУ
1а		1б			1в		1г	
2а		2б			2в		2г	
	В <sub>1</sub>		ВУ <sub>1</sub>	У <sub>1</sub>		Р <sub>1</sub>		ГУ <sub>1</sub>
	В <sub>2</sub>		ВУ <sub>2</sub>	У <sub>2</sub>		Р <sub>2</sub>	3г	
3а		3б				Р <sub>3</sub>		ГУ <sub>2</sub>
	В <sub>3</sub>		ВУ <sub>3</sub>	У <sub>3</sub>	3в			
4а		4б				Р <sub>4</sub>	4г	
	В <sub>4</sub>		ВУ <sub>4</sub>	У <sub>4</sub>	4в		5г	ГУ <sub>4</sub>
5а		5б				Р <sub>5</sub>	6г	ГУ <sub>5</sub>
	В <sub>5</sub>		ВУ <sub>5</sub>	У <sub>5</sub>	5в		7г	ГУ <sub>6</sub>
6а		6б				Р <sub>6</sub>		ГУ <sub>7</sub>
	В <sub>6</sub>		ВУ <sub>6</sub>	У <sub>6</sub>	6в			
7а		7б				Р <sub>7</sub>		
	В <sub>7</sub>		ВУ <sub>7</sub>	У <sub>7</sub>	7в			
	В <sub>8</sub>							
	В <sub>9</sub>							

ны из четырех исходных растворов: раствора кобальта хлорида, раствора меди сульфата, раствора железа окисного хлорида и раствора калия бихромата.

В ГФУ для приготовления эталонов 5 шкал цветности используется, соответственно, 5 основных растворов, для приготовления которых используется всего лишь 3 исходных раствора — желтый раствор (раствор железа окисного хлорида), красный раствор (раствор кобальта хлорида) и голубой раствор (раствор меди сульфата).

Поэтому эталоны шкал цветности по ГФ XI и ГФУ отличаются как количественным, так и качественным составом и, следовательно, степенью окраски и различными цветовыми оттенками. В Табл. 4 эталоны шкалы красных оттенков по ГФУ смещены по отношению к эталонам розовых оттенков (*шкала в*) по ГФ XI, так как при экспериментальном сравнении эталонных растворов этих шкал было установлено различие.

Эталон *шкалы в* по ГФ XI имеет гораздо более интенсивный желтый оттенок (обусловленный наличием калия бихромата), чем эталон *шкалы R* по ГФУ. Разница в оттенках приводит к тому, что для эталонов 1 — 6 сравнение между шкалами по степени окраски практически невозможно.

Эталон *шкалы а* по ГФ XI по оттенку близки к эталонам *шкалы В* по ГФУ, однако эталоны ГФУ окрашены менее интенсивно. Так, степень окраски эталона  $V_4$  меньше степени окраски эталона  $4a$ , но превышает степень окраски эталона  $5a$ .

Эталон желтых оттенков (*шкала б*) по ГФ XI незначительно отличаются по оттенкам как от *шкалы ВУ*, так и от *шкалы У* ГФУ, эталоны зеленых оттенков по ГФ XI (*шкала г*) сравнимы по степени окраски и оттенкам с эталонами *шкалы ГУ* ГФУ.

Результаты сравнения степени окраски соответствующих эталонов, близких по оттенкам шкал цветности ГФ XI и ГФУ, приведены в Табл. 4.

Ввиду отличия оттенков окраски эталонов шкал желтых и коричнево-желтых оттенков, а также шкал розовых и красных оттенков, результаты сравнения их степени окраски можно считать условными (выделено в Табл. 4).

Таким образом, нельзя дать однозначных рекомендаций, какой эталон ГФУ соответствует какому эталону ГФ XI. В каждом кон-

кретном случае требуется проводить экспериментальные исследования.

3. Необходимо учитывать некоторые аспекты различия общей статьи ГФУ 2.4. «Испытания на предельное содержание примесей» и статьи ГФ XI «Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей».

Большинство испытаний, приведенных в данной общей статье, как и в статье ГФ XI, основано на сравнении окраски или степени мутности испытуемого раствора с эталонным раствором, содержащим точное количество определяемого иона. Однако, в ряде испытаний в ГФУ используются эталонные растворы, концентрация которых отличается от эталонных растворов ГФ XI (Табл. 5).

Таблица 5

Метод испытания	Концентрация эталона по ГФУ	Концентрация эталона по ГФ XI
2.4.1. Соли аммония	1 ppm NH <sub>4</sub>	2 ppm NH <sub>4</sub>
2.4.2. Мышьяк	1 ppm As	1 ppm As
2.4.3 Кальций	10ppm Ca (100 ppm Ca)	30ppm Ca
2.4.4. Хлориды	5 ppm Cl	2 ppm Cl
2.4.8. Тяжелые металлы	1 или 2 ppm Pb; 10 ppm Pb	5 ppm Pb
2.4.9. Железо	1 ppm Fe	3 ppm Fe
2.4.13. Сульфаты	10 ppm SO <sub>4</sub>	10 ppm SO <sub>4</sub>

На проведении некоторых испытаний, включенных в общую статью 2.4., необходимо остановиться более подробно.

**2.4.1. Соли аммония.** Методики А и В данного раздела ГФУ отличаются от методик 1 и 2, приведенных в ГФ XI, концентрацией эталонного раствора аммония. В отличие от ГФ XI, применяется эталон аммония, содержащий 1ppm NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Кроме того, в методе А имеются различия в методике приготовления реактива Несслера. В методе В вместо красной лакмусовой бумаги предлагается использовать более чувствительную к аммонийно-серебряно-марганцевую бумагу.

В ГФ XI (метод 1) приведено два способа пробоподготовки для определения содержания примеси солей аммония в препаратах, содержащих щелочноземельные и тяжелые металлы, а также содержащих более 0.03 % примеси железа. В ГФУ, как и в Европейской Фармакопее, отличающиеся по пробоподготовке методы приводятся отдельно друг от друга как самостоятельные и обозначаются разными буквами. Поэтому в национальную часть статьи 2.4.1. включены дополнительно

метод С (для контроля примесей солей аммония в образцах, содержащих щелочноземельные и тяжелые металлы) и метод D (для контроля солей аммония в образцах, содержащих более 300 ppm железа).

**2.4.3. Кальций и 2.4.13. Сульфаты.** Испытания по данным разделам ГФУ отличаются от соответствующих испытаний ГФ XI методологически. В ГФУ используются эталоны, содержащие определяемый ион на пределе чувствительности, однако в испытуемые растворы прибавляется определенное количество эталона определяемого иона. При определении кальция используется эталонный раствор кальция, содержащий 100 мкг Са в 1 мл, а при определении сульфатов в испытуемый раствор добавляется эталон сравнения, содержащий 10 ppm сульфат-иона.

**2.4.4. Хлориды.** В ГФУ используется эталон, концентрация которого в 2.5 раза превышает концентрацию эталона, используемого в ГФ XI. На наш взгляд это делает определение более надежным, так как определение проводится по сравнению с эталоном, содержание хлорид-иона в котором намного превышает чувствительность реакции.

**2.4.8. Тяжелые металлы.** В ГФУ для испытания на тяжелые металлы приводится шесть методик. Основное отличие методик ГФУ в этом испытании от методик ГФ XI — использование вместо раствора сульфида натрия реактива *тиоацетамида* ( $C_2H_5NS$ ), который готовится непосредственно перед применением из 4 % раствора тиацетамида, более устойчивого при хранении, чем раствор сульфида натрия.

Различны методологические подходы: в методиках ГФУ проводится сравнение с холодным раствором испытуемого вещества, что позволяет получить более достоверные результаты определения. Используемые эталонные растворы отличаются не только содержанием свинца, но и методикой их приготовления. Разнообразие предлагаемых методик позволяет существенно сократить время (и используемое количество субстанции) на проведение этого анализа. Так, метод В позволяет проводить определение в растворах субстанции в органических растворителях, и нет необходимости тратить время на получение зольного остатка (например, определение содержания тяжелых металлов в кислоте ацетилсалициловой).

Методы А и В применимы для определения тяжелых металлов в субстанциях, даю-

щих достаточно прозрачные и бесцветные растворы (по интенсивности окраски не превышающие эталон б) в необходимой для определения концентрации и не препятствующих осаждению сульфидов тяжелых металлов в данных условиях.

Методы С и D предусматривают предварительное сжигание пробы. Эти методы применимы для веществ, которые дают окрашенные или опалесцирующие растворы или могут препятствовать осаждению сульфидов металлов. Если минерализация не может быть достигнута в течение времени, указанного в методе С, следует применять метод D.

Метод E может быть применим к растворимым в воде веществам, даже если они дают опалесцирующие или окрашенные растворы.

Метод F используют в том случае, когда необходимо избежать потерь металлов в виде летучих металлоорганических соединений.

**2.4.14. Сульфатная зола.** Данная статья, кроме основной методики, аналогичной методике Европейской Фармакопеи, содержит в национальной части две дополнительные методики. Методика определения сульфатной золы, приведенная в основной части статьи, предусматривает очень медленное постепенное повышение температуры тиглей с испытуемым веществом и обязательное повторное сжигание. Эти условия особенно важно соблюдать при определении сульфатной золы легко сублимирующихся веществ (например, кофеина). Однако, для ряда препаратов возможно применение более простой и быстрой в исполнении методики, описанной в ГФ XI. Поэтому в национальную часть включен Метод А, условия проведения испытания в котором аналогичны методике ГФ XI, только температура сгорания увеличена с 500 °С до (600 + 25) °С и изменена мотивация повторного сжигания.

Метод В, приведенный в национальной части, отличается от предыдущих тем, что предусматривает предварительное сжигание вещества без серной кислоты.

Общая статья ГФУ **2.4. Испытание на предельное содержание примесей** гораздо шире соответствующей статьи ГФ XI и содержит ряд испытаний, отсутствующих в ГФ XI. Методики таких испытаний описывались ранее в частных статьях, возможно, с некоторыми отличиями от описанных в статье ГФУ (например, стерины в жирных маслах, посторонние масла в жирных маслах и т.п.) Очевидно, эти разделы статьи **2.4.** будут предметом кон-

кретного рассмотрения одного из последующих семинаров.

4. Лабораторией накоплен большой опыт по контролю остаточных количеств органических растворителей в субстанциях. Определение остаточных количеств органических растворителей с 1997 года проводилось в соответствии с требованиями, регламентированными в общей статье **5.4. «Остаточные количества органических растворителей»**. Определение проводили методом ГЖХ, как в соответствии с методиками, приведенными в данной статье, так и по конкретным методикам, разработанным в лаборатории для определенных субстанций. Вопрос о содержании остаточных количеств органических растворителей в субстанции существенно облегча-

ется и может быть решен однозначно только при наличии схемы синтеза субстанции.

При создании ГФУ, по заданию Бюро Фармакопейного комитета, лабораторией также проводились работы по определению готовности отечественной фармацевтической промышленности к выполнению требований и норм ГФУ, гармонизированных с требованиями Европейскими Фармакопеи. Так, была проведена большая исследовательская работа по контролю однородности дозирования таблеток и капсул, выпускаемых отечественными предприятиями, а также по изучению прочности таблеток на истирание, проводились работы по сравнению методик проведения различных фармако-технологических тестов.

## Проблеми. Пошук. Рішення.

---

УДК:616.33/34:616.36:616.38

Яковлева Л.В., Бондарев Е.В.

Центральная научно-исследовательская лаборатория  
Национальной фармацевтической академии Украины

### Современные методы сорбции в лечении различных заболеваний (обзор литературы)

В статье представлен обзор современных методов сорбции, которые широко используются при лечении печеночно-почечной недостаточности, экзо- и эндогенных интоксикациях, атеросклерозе, септических состояниях, ожоговой болезни, заболеваниях печени и др. Большим вкладом в развитие данного направления науки стало использование гемоперфузии через активированные угли. Этот метод очистки крови получил название «гемосорбция» (ГС). В последнее время все большее внимание привлекает метод энтеросорбции (ЭС), при проведении которого происходит сорбция различных экзо- и эндогенных токсинов и уменьшение нагрузки на естественные детоксикационные органы и системы организма.

При заболеваниях различной этиологии в организме накапливается значительное количество экзо- и эндотоксинов, различных метаболитов, клеточных элементов, которые выводятся из организма тем или иным способом. Сорбционные методы терапии стимулируют этот процесс. Практическое использование нашли сорбенты, у которых фиксация токсинов обусловлена пористой структурой или наличием обменных групп (ионообменные смолы). Активированный уголь представляет собой, по-видимому, самый древний из известных сорбентов. Описания его лечебных свойств при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, отравлениях встречаются еще со времен Гиппократов. Последующее

применение активированных углей внутрь основывалось на их антитоксических свойствах, а использование ионообменных смол объясняется связыванием аммиачных соединений [1,2]. Итальянскими учеными у больных с уремией был успешно применен в качестве орального сорбента оксикрахмал, способствующий увеличению экскреции аммонийных соединений с фекалиями за счет связывания аммиака в кишечнике.

C.Gottlib и соавт., P.Dedrick и соавт., R.Chen, изучая кинетику сорбции, поглощение низкомолекулярных соединений из белковых растворов адсорбентами, показали возможность извлечения токсичных продуктов из крови активированными углями и

ионообменными смолами. Впервые о применении экстракорпоральной системы с ионитами для выделения калия и очищения крови от уремических метаболитов сообщили E. Muirhead и B. Reid в 1948 году, об использовании угольного сорбента для лечения барбитуровых отравлений - N. Alwall и соавт.

Метод экстракорпоральной гемоперфузии был разработан В.И. Кочиашвили и А.Б. Итиным в эксперименте на собаках с моделью печеночной недостаточности. Основываясь на своих экспериментальных данных, И.В. Ярема [1] впервые с успехом применил иониты для гемоперфузии в клинике при состоянии печеночной комы.

Большой вклад в развитие данной отрасли науки внесли исследователи Ю.М. Лопухин и соавт. [3], которым принадлежит приоритет в использовании гемоперфузии через активированные угли при лечении печеночной недостаточности. Впервые в нашей стране был применен метод очистки крови от токсических веществ с помощью сорбентов, который получил название «гемосорбция» [4].

Гемосорбцию применяют при лечении печеночно-почечной недостаточности [5,6,7,8], экзо- и эндогенных интоксикаций [9], острой окклюзии магистральных артерий [10,11], атеросклероза [12], септических состояний [13,14,15], заболеваний легких [16,17], ожоговой болезни [18,19]. В то же время проводятся исследования возможности совместного применения гемокоррекции с гемодиализом или ультрафильтрацией, что способствует увеличению клиренса токсинов из крови [4,20], а в ряде случаев - выведению больных даже из состояния печеночной комы.

Совершенствованием метода является создание сорбентов, селективных к определенным токсическим веществам, не вызывающих нарушений гомеостаза. Ионообменные смолы — наиболее типичные представители селективных сорбентов. С помощью ионитов промышленных марок избирательно удаляются аммиак, калий, билирубин, но при этом происходит травмирование элементов крови [1,2].

В последние годы появились сообщения о новом классе селективных гемосорбентов — иммуносорбентах [21,22], предусматривающих удаление из крови токсических веществ белковой природы (антиген или антитело). Сущность иммуносорбции состоит в образовании комплекса антиген — антитело в усло-

виях, когда один из реагентов (антиген или антитело) специфически извлекает из раствора другой. Полученные образцы иммуносорбентов (АГ-иммуносорбент и др.) хорошо себя зарекомендовали в эксперименте.

Несмотря на выраженный детоксикационный эффект, методу гемосорбции присущи весьма серьезные недостатки. Так, при использовании ионитов наблюдается дисбаланс электролитов, развитие гемолиза [1]. Применяя угольный сорбент, В.С. Ефимов [23], О.П. Мошаров и соавт. [21] констатировали снижение концентрации тромбоцитов на 25-50 %. При гемоперфузии наблюдалось также снижение количества лейкоцитов на 10-40 % [12,24,25], эритроцитов на 13.7 %. Отмечена сорбция белков, аминокислот, глюкозы, фибриногена [12,22]. Широкое внедрение экстракорпоральных методов детоксикации ограничено вышеизложенными недостатками этих методов, особенно у больных пожилого и старческого возраста при выраженной патологии общего и коронарного кровообращения.

Поиски способов предупреждения этих осложнений продолжаются, в основном, в следующих направлениях: 1) создания совместимых с кровью и лимфой покрытий для сорбентов; 2) создания селективных сорбентов, не влияющих на гомеостаз; 3) создание не покрытых совместимых биосорбентов; 4) совершенствование методов детоксикационной сорбции; 5) модификация электрических свойств крови и лимфы [24].

Отсутствие стройной концепции эндотоксикоза (ЭТ) является причиной того, что в настоящее время нет универсальных биохимических критериев для оценки эффективности различных методов детоксикации. В результате этого отсутствует единая точка зрения по оценке места и роли детоксикационных методов при лечении синдрома эндоинтоксикации, возникающего при ряде патологических состояний.

В связи с этим все большее внимание привлекает метод энтеросорбции (ЭС), при проведении которого происходят эффекты детоксикации различных экзо- и эндогенных веществ с вовлечением в этот процесс естественных детоксикационных функций [26]. Энтеросорбция находит все более широкое применение в лечении тяжелых интоксикаций (желтуха, хроническая почечная недостаточность, обширный ожог) и обменных

нарушений (гиперхолестеринемия, сахарный диабет).

Энтеросорбция до последнего времени не имела самостоятельного значения, а использовалась в качестве вспомогательного метода при других видах лечения: гемо- и лимфосорбции, для сокращения количества сеансов гемо- и перитониального диализа [2,27]. В основе метода лежит возможность обратного извлечения токсических веществ из крови в кишечник с дальнейшим их связыванием на сорбентах. По данным В.Г. Николаева и соавт., в ряде наблюдений 2-3 дневный прием рег ос сорбентов по интенсивности детоксикации сопоставим с гемосорбцией [28, 29, 30, 31].

В патологических условиях, при повышении сосудистой проницаемости, через естественные мембраны в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) поступают полипептиды, биологически активные амины, протеолитические ферменты, что, применяя энтеросорбцию, можно использовать в целях усиления процессов элиминации токсических веществ из циркулирующей крови [32,33]. Особое значение ЭС приобретает при критических состояниях, обусловленных тяжелой эндотоксикацией (ЭТ) на фоне грубых метаболических нарушений, когда в условиях угнетения детоксикационных возможностей печени и почек ЖКТ является викарным органом по выведению токсических продуктов [34]. Для эффективного предупреждения дисфункции ряда органов и систем целесообразно раннее использование ЭС до проявления ЭТ [35,36].

Метод ЭС по сравнению с другими способами детоксикации обладает рядом преимуществ — физиологичность проведения, техническая простота и высокий клиренс токсических метаболитов [37]. Данный метод не вызывает нарушений биохимического состава крови [38], не приводит к нарушениям функций ЖКТ [39,40]. ЭС может успешно сочетаться с экстракорпоральными методами детоксикации [40,41,42].

Наиболее часто в клинической практике используются углеродные сорбенты (карбонен, ваулен, полифепан, СКН и др.), сорбенты на основе кремнийорганических соединений (аэросил, ПМС) и производные поливинилпирролидона (энтеродез, энтеросорб).

В настоящее время сформировано несколько принципиальных механизмов снижения системной концентрации токсических веществ при проведении ЭС. Так, В.Г. Нико-

лаев и соавт. [31] указывают на 4 возможных механизма действия кишечной сорбции: 1) обратный пассаж токсинов из крови в кишечник с дальнейшим связыванием их на сорбентах; 2) депурация химуса от его токсичных ингредиентов; 3) модификация липидного и аминокислотного спектра кишечного содержимого, в том числе, за счет избирательного поглощения сорбентом аминокислот с разветвленной цепью, свободных жирных кислот; 4) элиминация токсических веществ, образующихся в самом кишечнике, и ослабление тем самым функциональной нагрузки на печень, что позволяет улучшить ее детоксикационный потенциал.

Существует мнение, что эффект действия ЭС вызывает биотрансформацию части высокотоксичных веществ в менее токсичные или даже нетоксичные соединения, чему даны два объяснения:

- сорбенты выступают в качестве катализаторов, способствуют лучшему взаимодействию метаболитов, ферментов, витаминов между собой, ускоряя процессы их естественного превращения, и возможно, уменьшают количество промежуточных продуктов;

- сорбенты выступают в роли активатора каталитических процессов биотрансформации токсических веществ в менее токсичные.

В ряде работ [38,43,39] указывается положительное влияние ЭС на биоциноз микрофлоры кишечника, что в условиях функциональной недостаточности кишечника приобретает особо важное значение.

В последнее время результатами ряда исследований по действию ЭС при различной хирургической патологии конкретизированы данные о физико-химических и биохимических возможностях различных сорбентов. Так, углеродные сорбенты катализируют процессы гидролиза, способствуя выведению ди- и полипептидов [44], уменьшают процессы перекисного окисления липидов [45], активизируют антиатерогенные механизмы [46]. Сорбенты на основе поливинилпирролидона снижают концентрацию в крови билирубина и среднемолекулярных полипептидов [43,47]. Кремнийорганический сорбент ПМС (энтеросгель) обладает активностью к гидрофобным метаболитам и бактериальной флоре (бактерии и продукты их жизнедеятельности, билирубин, холестерин) [48,49,33]. Имеются данные о снижении с помощью ПМС уровня мочевины и креатинина [50]. Гидрофильные метаболиты (белки, нуклеоти-

ды, глюкоза и др.) поверхностью сорбента не задерживаются [33].

В результате экспериментальных и клинических исследований получены данные по стабилизирующему влиянию ЭС на гомеостаз и состояние жизнеобеспечивающих систем в условиях их нарушения. В комплексном лечении на фоне ЭС уменьшается выраженность легочно-сердечной недостаточности [41], что проявляется в улучшении функции внешнего дыхания, увеличении жизненной емкости легких, нормализации кислород-транспортной функции крови, стабилизации гемодинамики [41,42]. В эксперименте установлено, уменьшение пассажа токсических веществ из кишечника в порталный кровоток и, следовательно, ослабление нагрузки на печень [51]. Отмечено снижение скорости нарастания непрямого билирубина [52], снижение гиперхолестеринемии [53]. При недостаточной функции почек ЭС обладает способностью снижать уровень конечных продуктов азотистого обмена [54,55], а именно — плазменной концентрации мочевины, креатинина, аммиака и других метаболитов [56]. Получены данные об улучшении нарушенных при экспериментальной ожоговой болезни выделительной и концентрационной функций почек [45].

Благодаря своей простоте и доступности, ЭС все шире применяется при лечении хирургической патологии, особенно брюшной полости. Теоретически оправданным и клинически эффективным методом детоксикации является ЭС в лечении перитонита и кишечной непроходимости. Кишечник в условиях нарушения его функций является источником интоксикации [57,58] и местом сброса бактериальных токсинов из крови [56]. Большой эффект от ЭС наблюдается при проведении ее с 1-х суток после операции [30], чем с момента восстановления моторики ЖКТ [59]. Любой способ интубационной декомпрессии кишечника, особенно тонкой кишки, позволяет начать проведение ЭС в самые ранние сроки после операции, обеспечивает любую внутрикишечную экспозицию для сорбента и облегчает выведение комплексов «сорбент-токсин». Восстановление моторики ЖКТ при применении ЭС [30,60,41], регистрируемое на электроэнтерограммах [61], придает методу ценность как элементу борьбы с парезами ЖКТ [62]. Детоксикационный эффект ЭС подтвержден снижением токсичности плазмы крови по биологическим тестам

[33,47], снижением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [59], среднемолекулярных полипептидов в крови, нормализацией показателей калликреин - кининовой системы [60,42]. Энтеросорбцию, практически не имеющую противопоказаний и лишённую отрицательных побочных действий, следует рассматривать как обязательный элемент комплексной программы детоксикации при перитоните и кишечной непроходимости [63,57].

Исследованиями по применению энтеросорбентов при остром панкреатите [59, 64, 44, 40, 42] установлено снижение интоксикации, доказанное уменьшением уровня средних молекул в плазме крови, амилазы, липазы, трипсина, других панкреатических энзимов, более благоприятной динамикой калликреин — кининовой системы. Использование ЭС в качестве вспомогательного метода позволяет улучшить результаты лечения данной патологии [44].

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки сорбируются пептические факторы и патогенная микрофлора, повреждающие слизистую оболочку [65].

При кишечных кровотечениях осаждение на гранулах сорбента продуктов распада излившейся крови способствует очищению кишечника, восстановлению пассажа по ЖКТ, купированию симптомов интоксикации, прекращению кровотечений [66,50].

При лечении септических состояний в последнее время стали использовать ЭС в целях профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности [34], при лечении гнойно — септических осложнений у больных сахарным диабетом [53], имеются сообщения об эффективности применения ЭС при сепсисе и септическом шоке у новорожденных детей грудного возраста [67]. Эффект энтеросорбции более выражен при септическом процессе грамотрицательной этиологии [39]. Наблюдаемое улучшение общего состояния больных коррелирует с нормализацией биохимических показателей крови [53]. При холемической интоксикации, вызванной непроходимостью желчевыводящих путей и печеночной недостаточностью, установлена эффективность детоксикационного действия ЭС [68,52,69]. Даже на фоне невосстановленного желчеоттока ЭС способствует уменьшению выраженности интоксикации. При этом отмечают понижение скорости образования непрямого билирубина, сни-

жение уровня креатинина, нормализация соотношения глобулинов при повышении концентрации альбумина в плазме крови. Особенно показан метод ЭС при данной патологии больным пожилого и старческого возраста [70]. Имеются сообщения об улучшении результатов оперативного лечения механической желтухи на фоне применения ЭС в предоперационном и послеоперационном периоде [71].

Используя ЭС, можно корректировать нарушения в системе иммунитета. Углеродные сорбенты, например, снижают иммуносупрессивные действия эндогенных токсинов, способствуя устранению вторичного иммунодефицитного состояния [56].

При онкологической патологии возможности ЭС используются в целях детоксикации, нормализации лейкопоза у больных, получающих химио- и лучевую терапию [51]. Получены положительные данные по применению ЭС в качестве предоперационной подготовки при операциях на толстой кишке [38,43], при лечении послеоперационных осложнений у онкологических больных [51]. Появляются модификации ПМС-сорбентов с ионами металлов в целях повышения сорбционной активности [48], используются сорбенты с иммобилизованными антибиотиками [49], разрабатывается новый высокоэффективный способ ЭС с помощью магнитоуправляющих сорбентов [72].

Таким образом, на основании анализа имеющихся данных можно сделать вывод, что при лечении хирургических заболеваний необходимо шире применять ЭС, как необходимый компонент патогенетической комплексной терапии. К перспективным задачам развития метода ЭС относятся поиск и создание новых селективных материалов, не только избирательно сорбирующих различные экзо- и эндотоксины, но и регулирующих реакцию кишечного содержимого, его микробный, электролитный и ферментный состав. Учитывая многосторонние механизмы действия, доступность, эффективность, экономическую оправданность энтеросорбции, целесообразно продолжать ее дальнейшее изучение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ярема И.А. Материалы к применению ионитов при лечении печеночной недостаточности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1970.
2. Яценко А.А. Интра- и экстракорпоральная детоксикация организма адсорбентами в комплексном лечении острой печеночной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М.; 1979.
3. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н., Машков О.А. и др. Трансплантация эндокринных органов в клинике и эксперименте: экстракорпоральная гемоадсорбция. - М.: Медицина, 1972. - С. 68-81.
4. Лопухин Ю.М., Машков О.А., Крылов К.П. и др. Применение адсорбентов для экстракорпоральной очистки крови при печеночной коме // Эксперим. хирургия. - 1971. - № 4. - С. 73-77.
5. Дедер Ю.М., Сурикова С.И., Шихман Ш.М. и др. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1977. - С.74-77.
6. Маргулис М.С., Андрейман Л.А., Сорокин Ю.А. и др. Гемосорбция у больных желтухой // Хирургия. - 1983. - № 8. - С.27-30.
7. Сазонов А.М., Эндер Л.А., Сумбатов Л.А. и др. Гемосорбция с помощью активированного угля в комплексном лечении механической желтухи // Там же. - 1980. - № 1. - С. 22-26.
8. Шиманко И.И. Поражение почек при острых экзогенных отравлениях. - М.: Медицина, 1977. - С. 133-172.
9. Комаров Б.Д., Лужников Е.А., Ярославский А.А. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1977. - С. 80-91.
10. Беличенко И.А., Кингурцев В.В., Дабиров М.Д. и др. Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. - Харьков, 1982. - С.13-14.
11. Савельев В.С., Ступин И.В., Исаев М.Р. и др. Применение гемосорбции для профилактики сердечно-сосудистых расстройств после устранения острой окклюзии терминального отдела аорты // Хирургия. - 1982. - № 9. - С. 80-82.
12. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1978. - С. 73-75.
13. Баиров Г.А., Цыбулькин Э.К., Серков В.Ф. и др. Применение гемосорбции при лечении сепсиса // Вестник хирургии. - 1978. - № 9. - С. 81-84.
14. Сазонов А.М., Эндер Л.А., Сумбатов Л.А. и др. Гемосорбция в комплексном лечении обтурационных поражений желчевыводящих путей // Хирургия. - 1983. - № 8. - С. 22-27.
15. Рейс Б.А., Машков О.А., Карманов А.П. и др. Гемосорбция при септическом перитоните // Там же. - 1981. - № 8. - С. 22-24.
16. Горбовицкий Е.Б., Вайсберг Л.А., Саакян Н.А. и др. Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. - Харьков, 1982. - С.34-35.
17. Петров В.И., Анапченко В.Г., Ишмухаметов А.А. и др. Сорбционные методы интоксикации и иммунокоррекции в медицине. - Харьков, 1982. - С. 123-124.
18. Коган Я.А., Иванников Н.Ф., Белов Н.М. Гемосорбция при ожоговой болезни // Хирургия. - 1984. - № 4. - С. 52-55.
19. Лифшиц Р.И., Лазовская А.Я., Марков Р.М. Гемосорбция экспериментальной ожоговой токсемии // Вестник хирургии. - 1983. - № 6. - С. 109-112.
20. Дмитриев А.А., Левицкий Э.Г., Сахарова Н.Н. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1977. - С. 69-73.
21. Мошаров О.И., Луцкий И.М., Дроздов В.А. и др. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1977. - С. 92-95.
22. Наливайко Е.С., Зетилов В.Б. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1978 - С. 106-114.
23. Ефимов В.С., Молоденков М.Н., Седова А.А. и др. Состояние гемостаза у больных с печеночной недостаточностью при гемосорбции // Анест. и реаниматолог. - 1977. - № 4. - С. 84-86.
24. Бахин Ю.С. Лечение острых барбитуровых осложнений методом гемосорбции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1973.
25. Бурков И.В., Машков О.А., Мошаров О.А. и др. // Материалы 3-ей Всесоюзной конф. детских хирургов. - Алма-Ата, 1975. - С. 261-272.

26. Даниленко В.С., Омеляненко З.П., Волкова М.Ю. Особенности действия потенциального энтеросорбента углеродистого сферического типа // Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия: Тез. докл. респ. конф. - Донецк, 1988. - С. 245-246.
27. Шиманко И.И., Мусселиус С.Г., Милованов Ю.С. и др. Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. - Харьков, 1982. - С.188.
28. Николаев В.Г., Серелко В.В., Коровин Ю.Ф. и др. Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. - Харьков, 1982. - С.112-114.
29. Шиманко И.И., Берелавичус В.Ю., Галкина Г.С. Комплексная неотложная терапия у больных с острым панкреатитом // Тер. арх. - 1981. - № 4. - С. 70-74.
30. Кукош В.И., Учугина А.Ф., Мамаев Ю.П. и др. Выбор срока и метода сорбционной детоксикации у больных гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости // Детоксикация в хирургии: Тезисы докл. респ. симпозиума. - Махачкала, 1989. - С. 34-35.
31. Неделяева А.В., Левин Г.Я. Энтеросорбционная детоксикация в остром периоде ожоговой болезни// Там же. - С. 60-61.
32. Комаров Б.Д., Шиманко И.И. Позиционная компрессия тканей. - М.: Медицина, 1984. - 83 с.
33. Шалимов С.А., Скиба В.В., Подпятнов С.Е. и др. Перитонийный сорбционный диализ в комплексном лечении острого перитонита // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тез. докл. конф. - Харьков, 1982. - С. 185-186.
34. Новикова Р.И., Шано В.П., Абашина Т.Е., Мареева Т.Е. Особенности детоксикационной терапии при критических состояниях, обусловленных травматической болезнью // Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях: Респ. сб. науч. трудов. - Л., 1989. - С. 16-23.
35. Коньчев А.В., Оболенский С.В., Лебедева Т.П., Бегишев О.Б. Пути профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: Тезисы докл. 7 Всерос. съезда хирургов. - Л., 1989. - С. 57-58.
36. Шеянов С.Д., Шашков Б.В., Цыбуляк Г.Н. Эндотоксикоз при тяжелой механической травме и сорбционные методы его лечения // Вестник хирургии. - 1989. - № 3. - С. 61-63.
37. Яценко А.А. Современные методы детоксикационной сорбции // Хирургия. - 1985. - № 10. - С. 123-129.
38. Земсков В.С., Шор-Чудновский М.Е., Картель Н.Т. О возможном механизме лечебного эффекта энтеросорбции // Клин. хир. - 1988. - № 3. - С. 61-62.
39. Павленишвили И.В., Самодумова И.М., Гомхиташвили А.Ш. и др. Эффективность энтеросорбции при сепсисе и септическом шоке у новорожденных и детей грудного возраста // Матер.б съезда детских врачей Грузии. - Тбилиси, 1987. - Т.1. - С. 367-369.
40. Симбирцев С.А., Беляков Н.А., Шугаев А.И. и др. Энтеросорбция как компонент детоксикационной терапии эндотоксикозов // Внутривенная общая анестезиология. Методы детоксикации: Тезисы докл. симпозиума. - Киев - Ворошиловград, 1986. - С.165-167.
41. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. - М: Медицина, 1989.
42. Шиманко И.И., Суздалева В.В., Галкина Г.С. и др. Применение энтеродеза и энтеросорбента у больных с различной патологией, сопровождающейся тяжелым эндотоксикозом // Гематология и трансфузиология. - 1984. - №11. - С. 31-35.
43. Мартынюк В.Б., Беляков Н.А., Фридман М.Х., Соломенков А.В. Энтеросорбция в предоперационном периоде у больных раком толстой кишки // Вопр. онкологии. - 1989. - № 4. - С. 441-445.
44. Мусашайхов Х.Т. Энтеросорбция в комплексном лечении острого панкреатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1988. - 21 с.
45. Николаев В.Г., Стрелко В.В., Коровин Ю.Ф. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тезисы докл. конф. - Харьков, 1982. - С.112-114.
46. Воднар П.Н., Николаев В.Г., Щербицкая Е.В. Энтеросорбция в лечении больных сахарным диабетом // Врачебное дело. - 1987. - № 4. - С. 79-81.
47. Штрапов А.А., Рухляда Н.Б. Энтеральная дезинтоксикация у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью // Вестник хирургии. - 1986. - № 5. - С. 32-35.
48. Знаменский В.А., Самодумова И.М., Возианов А.Ф. и др. Результаты экспериментального и клинического изучения полиорганосилоксановых адсорбентов и лечебно-диагностических препаратов на их основе // Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия: Тезисы докл. конф. - М., 1984. - С. 12-13.
49. Кабан А.П., Самодумова И.М., Знаменский В.А. и др. Лечение иммобилизованными антибактериальными препаратами послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных // Врачебное дело. - 1987. - № 4. - С. 81-85.
50. Кузьменко В.Ф., Ключев А.Н., Булыч П.В. и др. Использование полиметилсилоксановых сорбентов при лечении ранней интоксикации у больных после операции по поводу желудочно-кишечных кровотечений // Клин. хирургия. - 1989. - № 3. - С. 61-63.
51. Бонацкая Л.В. Детоксицирующее действие энтеросорбции при опухолевом росте и противоопухолевой химиотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Киев. - 1985. - 17с.
52. Земсков В.С. и др. Применение углеродных энтеросорбентов СКН в комплексном лечении больных с обтурационной желтухой // Клин. хирургия. - 1989. - № 9. - С. 1-9.
53. Бегишев О.Б., Коньчев А.В., Лебедева Т.П., Соломенников А.В. Использование сорбентов для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у больных сахарным диабетом// Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: Тезисы докл. 7 Всерос. съезда хирургов. - Л., 1989. - С. 8-9.
54. Куртасов А.А., Бондаренко Н.М., Ушакова Н.Д., Динамика показателей азотистых шлаков крови у урологических больных при применении в послеоперационном периоде метода пероральной энтеросорбции // Экстремальные состояния организма: Скорая и неотложная медицинская помощь. - Ростов-н/Д, 1986. - С. 40-41.
55. Штугин С.А., Трушляков В.Р., Ахламова Ю.И. Энтеросорбция в комплексе предоперационной подготовки больных с хронической почечной недостаточностью // Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия: Тезисы докл. конф. - Донецк, 1988. - С. 228.
56. Новокрещенов Л.Б., Долгушин И.И., Андрущенко О.Н. и др. Энтеросорбция при острой хирургической инфекции // Там же. - С. 93-94.
57. Ерюхин И.А. Перитонит: Проблемы и перспективы // Вестник хирургии. - 1986. - № 7. - С. 3-7.
58. Скобелкин О.К., Корепанов В.И., Брехов Е.И. Некоторые дискуссионные вопросы этиологии, патогенеза и лечения разлитого гнойного перитонита // Вестник хирургии. - 1981. - № 9. - С. 23-29.

59. Белов В.А., Шестопалов А.Е. Энтеросорбция в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Проблемы интенсивной терапии в клинике: Тезисы докл. науч. конф. - М., 1985. - С. 120-121.
60. Мирошниченко А.Г., Михайлович В.А., Кацадзе М.А. и др. Экспериментальное обоснование энтеросорбции полифепаном при остром панкреатите // Вестник хирургии. - 1988. - № 9. - С. 97-98.
61. Штрапов А.А. Эндогенная интоксикация и методы ее детоксикации при разлитом перитоните: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1986. - 21 с.
62. Черпак Б.Д., Бороздний Б.Г., Вирченко С.Б. Энтеросорбция в лечении послеоперационных парезов желудочно-кишечного тракта // Новые средства и сферы клинического применения сорбционной детоксикации организма: Тезисы докл. конф. - Днепропетровск, 1985. - С. 224-225.
63. Григорьев С.Г., Санагин В.П., Майзулин В.С. Тотальная интубация кишечника в комплексной программе дезинтоксикации при перитоните // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: Тезисы 7 Всерос. съезда хирургов. - Л., 1989. - С. 35.
64. Беляков Н.А., Шугаев А.И., Мусашайхов Х.Т. и др. Экспериментальное обоснование эффективности энтеросорбции при остром панкреатите // Вестник хирургии. - 1987. - № 6. - С. 29-31.
65. Бех Н.Д., Суздаева В.В., Картель Н.Т. Гастроудеодноэнтеросорбция в хирургии осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Сорбенты медицинского назначения и механизмы их действия: Тезисы респ. конф. - Донецк, 1988. - С. 60-61.
66. Гринцов А.Г., Филипенко И.Ю. Применение энтеросорбентов в хирургическом лечении пожилых больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Там же. - С. 11.
67. Новокрещенов Л.Б., Долгушин И.И., Андрущенко О.Н. и др. Энтеросорбция как метод общей детоксикации и неспецифической иммунокоррекции при острой хирургической инфекции // Педиатрия. - 1989. - № 2. - С. 62-66.
68. Земсков В.С., Шор-Чудновский М.Е., Самодумова И.М. и др. Энтеросорбция полиметилсилоксаном при механической желтухе // Новые средства и сферы клинического применения сорбционной детоксикации организма: Тез. докл. конф. - Днепропетровск, 1985. - С. 224-225.
69. Шор-Чудновский М.Е., Картель Н.Т., Григорьев А.В. и др. Применение углеродных сорбентов СКН в комплексном лечении больных с обтурационной желтухой // Клин. хирургия. - 1988. - С. 21-24.
70. Клименко В.И. Лечение больных острым лейкозом энтеросорбцией // Гематология и переливание крови. - Киев, 1987. - Вып. 22. - С. 38-40.
71. Скиба В.В., Стадник В.Я., Чмель В.Б. Энтеросорбция при лечении непроходимости желчевыводящих путей

// Новые средства и сферы клинического применения сорбционной детоксикации: Тез. докл. конф. - Днепропетровск, 1985. - С. 215-216.

72. Шалимов А.А., Лифшиц Ю.З., Кожара С.П. и др. Аспекты применения магнитоуправляемых сорбентов для энтеросорбции // Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия: Тез. конф. - Донецк, 1988. - С. 283-284.

#### Резюме

Яковлева Л.В., Бондарев Є.В.

#### Сучасні методи сорбції в лікуванні різних захворювань (огляд літератури)

У статті наданий огляд сучасних методів сорбції, що широко використовуються в лікуванні печінково-ниркової недостатності, екзо- та ендогенних інтоксикаціях, атеросклерозі, септичних станах, опікової хвороби, захворюваннях печінки та ін. Великим внеском у розвиток цього напрямку науки стало використання гемоперфузії скрізь активоване вугілля. Цей метод очищення крові отримав назву "гемосорбція" (ГС). Останнім часом все більше уваги привертає метод ентеросорбції (ЕС), при проведенні якого відбувається сорбція різних екзо- та ендогенних токсинів і зменшення навантаження на природні детоксикаційні органи та системи організму.

#### Summary

Yacovleva L.V., Bondarev Y.V.

#### Modern methods of sorption

In this article the review of modern methods of sorption widely utilized in treatment of hepatonephric insufficiency, exo- and endogenic intoxication, atherosclerosis, septic states, burn disease, liver diseases etc., is given. The major contribution in this trend of science was the usage of a hemoperfusion through activated charcoal. This method of blood clearance was named as hemosorption (HS). Recently more and more attention attracts a method of enterosorption (ES), which when carrying out provides the sorption of various exo- and endogenic toxins and decrease of load on natural body detoxication organs and systems.

**Яковлева Лариса Васильевна.** Закончила Харьковский фармацевтический институт (ХФИ) (1973). Работает в Национальной фармацевтической академии Украины (с 1978). Зав. ЦНИЛ (с 1989). Доктор фарм. наук. Профессор (1992).

**Бондарев Евгений Викторович.** Закончил Харьковское медицинское училище № 1 (1992), Харьковский государственный университет и Украинскую фармацевтическую академию (УкрФА) (1999). Старший лаборант Центральной научно-исследовательской лаборатории Национальной фармацевтической академии Украины (НФАУ) (с 2000). Аспирант ЦНИЛ НФАУ (с декабря 2000).

УДК 615.28:620.193.01:620.197.3

Левитин Е.Я., Севидова Е.К., Рой И.Д.

Национальная фармацевтическая академия Украины

Национальный технический университет "Харьковский политехнический институт"

## Коррозионное поведение паяных соединений медицинских изделий как ограничивающий фактор при выборе дезинфицирующих средств

Приведены результаты исследований коррозионной устойчивости паяных медицинских инструментов в дезинфицирующих средах. Показана необходимость оценки электрохимического поведения металлических материалов и, особенно, их контактных пар при выборе дезинфицирующих средств.

Химические методы дезинфекции и стерилизации медицинских инструментов остаются основным способом их бактерицидной обработки благодаря комплексу преимуществ: универсальности, простоте реализации, надежности обеззараживающего эффекта и доступности для всех уровней медицинских учреждений. Поэтому, несмотря на главный недостаток — коррозионную активность рабочих сред по отношению к металлическому инструментарию, эти методы постоянно совершенствуются, в основном, за счет разработки новых составов бактерицидных растворов.

При разработке новых средств для дезинфекции и стерилизации основное внимание уделяется улучшению их функциональных показателей — повышению бактерицидного эффекта при снижении времени обработки, повышению стабильности и экологической безопасности. Желательным положительным эффектом при этом является минимальная коррозионность вновь разработанных растворов.

Согласно ОСТ 25.1 — 005 — 87 "Устойчивость медицинских инструментов к средствам дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации. Классификация. Выбор метода" все медицинские металлические изделия и инструменты разбиты на группы, основополагающим признаком которых являются материалы, из которых они изготовлены. Для каждой группы применимы определенные типы дезсредств. Некоторые из них, растворы формалина, хлорамина Б (ХАБ), тройной раствор в большей или меньшей мере отличаются универсальностью и рекомендованы для бактерицидной обработки инструментов из металлов различных групп.

Анализ условий проведения обработки инструментарию в медицинских учреждениях г. Харькова показал, что чаще всего все виды инструментов, изготовленных из различных

материалов и относящихся к различным группам, дезинфицируют в одном типе раствора при непосредственном контакте друг с другом. Такой контакт опасен возможностью возникновения активно действующей короткозамкнутой гальванопары. Учитывая значимую роль электрохимического механизма коррозии в растворах электролитов, какими, в основном, являются бактерицидные среды, можно ожидать повышения скорости разрушения более активных металлов.

Потенциально "слабым звеном" медицинских изделий является припой ПОС — 61, который используют при изготовлении сложных инструментов для соединения отдельных элементов, иногда выполненных из различных материалов. Чаще всего поверхность таких инструментов покрывают слоем гальванически осажденного никеля или хрома, которые сами по себе являются коррозионно-стойкими. Однако вследствие пористости покрытий возможно образование многоэлектродной электрохимической системы: материал покрытия — припой — основные металлы — материалы контактирующих инструментов. Поведение такой системы трудно предсказать теоретически. На практике чаще всего наблюдаются случаи ускоренного разрушения именно по паяному соединению, причем коррозия, как правило, на первоначальных этапах скрыта под слоем защитного покрытия.

Проблемы прогнозирования коррозионной стойкости паяных соединений обостряются при замене и использовании новых дезсредств.

В рамках настоящей работы было исследовано коррозионно-электрохимическое поведение нескольких конструкционных материалов, в том числе ПОС — 61, в трех дезсредствах, которые являются наиболее универсальными и по-прежнему широко используются в медицинской практике: 3 %-ном растворе ХАБ, Дезоксоне-1 и Первомуре — ра-

створах на основе, соответственно, уксусной и муравьиной кислот с добавками пероксида водорода. Цель исследований — сравнительная оценка коррозионности данных растворов и определение возможности корректной замены их при наличии паяных изделий и инструментов.

#### Методы исследования

Коррозионные испытания проводили методом полного погружения образцов на 48 час в растворы дезсредств с последующим визуальным осмотром и определением скорости коррозии по гравиметрическому показателю [1]. Электрохимические исследования — определение потенциалов коррозии ( $E_{кор.}$ ), ЭДС и компромиссных потенциалов  $E_{к.п.}$  (стационарных потенциалов контактных пар), токов короткозамкнутых гальванических элементов ( $I_{конт.}$ ) проводили с помощью импульсного потенциостата ПИ-50-1.1 [2]. Контактные токи измеряли компенсационным методом [3] при соотношении площадей поверхности припоя ПОС-61 к поверхности контактируемого металла 1:10 с целью имитации паяного соединения.

#### Результаты и их обсуждение

Анализируя результаты коррозионных и электрохимических исследований, представленных в Табл. 1 и 2, можно сделать ряд обобщений.

1. Среди рассмотренных конструкционных материалов наименьшей коррозионной стойкостью во всех изучаемых средах обладают припой ПОС-61 и медь, особенно в Первомуре и Дезоксоне-1. Скорость их коррозии на 2-3 порядка больше по сравнению с другими металлами и сплавами.

2. Стационарный потенциал коррозии ПОС-61 является наиболее "отрицательным" по отношению к другим контактирующим материалам (Табл. 2), а следовательно, он выполняет роль анода в контактах с ними. Это подтверждается измерениями контактных токов таких гальванопар. В то же время в некоторых случаях отсутствие корреляции между электрохимическими и гравиметрическими данными свидетельствует в пользу преобладающей роли химического механизма коррозионного разрушения. Например, несмотря на то, что медь в Первомуре и Де-

Таблица 1  
Результаты гравиметрических испытаний (мг/см<sup>2</sup>•час)

Растворы Материалы	ХАБ		Первомур		Дезоксон-1	
Cu	4.10 <sup>-4</sup>		0.45		1.47	
ПОС	4.1.10 <sup>-3</sup>		1.1		0.74	
Ti	2.10 <sup>-4</sup>		1.10 <sup>-4</sup>		*	
4X13	*		7.10 <sup>-3</sup>		3.10 <sup>-3</sup>	
12X18H10T	*		*		*	
Ni	*		2.7.10 <sup>-3</sup>		*	
ПОС-Cu	ПОС 8.13.10 <sup>-3</sup>	Cu 1.1.10 <sup>-3</sup>	ПОС 2.6.10 <sup>-1</sup>	Cu 5.6.10 <sup>-1</sup>	ПОС 0.7	Cu 1.2
ПОС-4X13	ПОС 4.1.10 <sup>-3</sup>	4X13 1.9.10 <sup>-3</sup>	ПОС 0.31	4X13 4.5.10 <sup>-4</sup>	ПОС 0.33	4X13 *
ПОС-Ti	ПОС *	Ti *	ПОС 0.32	Ti 4.10 <sup>-5</sup>	ПОС 0.9	Ti *
ПОС-Ni	ПОС *	Ni *	ПОС 1	Ni 6.10 <sup>-3</sup>	ПОС 0.7	Ni *
ПОС-12X18H10T	ПОС *	12X18H10T *	ПОС 0.9	12X18H10T *	ПОС 0.7	12X18H10T *

Таблица 2

Результаты электрохимических измерений контактных гальванопар

Материал		ХАБ			Первомур			Дезоксон-1		
анода	катода	ЭДС,В	$E_{к.п.}, В$	$I_{конт.}, мКА$	ЭДС,В	$E_{к.п.}, В$	$I_{конт.}, мКА$	ЭДС,В	$E_{к.п.}, В$	$I_{конт.}, мКА$
ПОС-61	Cu	0.491	-0.26	52	0.413	-0.064	122	0.452	-0.05	165
	4X13	0.287	-0.29	28	0.603	-0.055	88	0.513	-0.047	92
	Ti	0.352	-0.24	24	0.664	-0.121	54	0.604	-0.115	30
	Ni	0.472	-0.042	12	0.71	-0.255	82	0.692	-0.248	78
		0.467	-0.27	9	0.762	-0.239	130	0.718	-0.233	112

зоксоне-1 находится под действием компромиссного потенциала в катодной области, она корродирует за счет химического взаимодействия с компонентами растворов. В случае контакта Cu – ПОС – 61 происходит вытеснение меди, накопившейся в растворе, и осаждение ее на поверхности припоя, что приводит к искажению результатов гравиметрических измерений данной пары.

3. Сопоставимые с основными материалами показатели коррозионной стойкости наблюдаются у припоя и меди в растворе ХАБ. Агрессивное воздействие этого дезсредства может быть обусловлено  $Cl^-$ -ионами, образующимися при гидролизе ХАБ. С учетом того, что один из ингредиентов ПОС – 61 – свинец – образует труднорастворимые хлориды, пассивирующие поверхность, первоначально небольшая скорость коррозии с течением времени уменьшится.

Таким образом, из трех исследованных растворов только один – раствор ХАБ – можно использовать для дезинфекции паяных изделий и инструментов, в том, числе с защитными гальваническими покрытиями без опасности их коррозионного повреждения.

**Выводы**

Показано, что ограничивающим фактором для корректной альтернативной замены и выбора дезинфекционных средств является коррозионная стойкость паяного соединения, в частности, материала припоя ПОС-61. Разработчики новых растворов при оценке их коррозивности должны учитывать этот показатель и отражать в рекомендациях по применению.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. М.С.Блажеевський, С.Я.Левітін, І.Д.Рой, О.К.Севідова. Оцінка корозійної активності дезінфекційних засобів на основі пероксидних сполук стосовно деяких

медичних марок сталей // Вісник фармації. – 1998. – № 2 (18). – С. 26-28.

2. И.Д. Рой, Е.К. Севидова, Н.Е. Блажеевский, Е.Я. Левитин. Коррозионная устойчивость медицинских сталей в дезинфекционных растворах на основе пероксидных соединений // Защита металлов. – 1999. – Т. 35. – № 6. – С. 650-652.

3. В.Я. Белоус, Л.Я. Гурвич, А.Д. Жирнов и др. Контактная коррозия высокопрочных нержавеющей сталей// Там же. – 1998. – Т. 34. – № 3. – С. 266-272.

*Резюме*

Левітін С.Я., Севідова О.К., Рой І.Д.

**Корозійна поведінка паяних сполук медичних виробів як обмежуючий фактор при виборі дезінфікуючих засобів**

Наведені результати досліджень корозійної стійкості паяних медичних інструментів у дезінфікуючих середовищах. Показана необхідність оцінки електрохімічної поведінки металічних матеріалів і, особливо, їх контактних пар при виборі дезінфікуючих засобів.

*Summary*

Levitin Ye.Ya., Sevidova O.K., Roy I.D.

**The corrosion behaviour of soldered compounds of medical products as a limiting factor in a disinfectant selection process**

The results of research of corrosion stability of soldered medical instruments in disinfectant media have been given. The necessity to assess the electrochemical behaviour of metal materials - and especially their contacting pairs - in the course of process of selection of disinfectant media has been shown.

**Левитин Евгений Яковлевич** (р. 1950). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1974). Работает в НФАУ (с 1978). Зав. кафедрой неорганической химии (1991). Канд. фарм. наук (1980).

**Севидова Елена Константиновна.** Окончила факультет технологии неорганических веществ Харьковского политехнического института (1977). Работает в НТУ ХПИ (с 1985). Ст. науч. сотрудник. Канд. техн. наук (1990).

**Рой Ирина Дмитриевна.** Окончила факультет технологии неорганических веществ Харьковского политехнического института (1984). Работает в НФАУ (с 1993). Доцент кафедры неорганической химии.

## Фітохімічні дослідження

УДК 615.451.1.014.24:634.511:547.98

Ковальова Т.М., Башура О.Г., Гладух Є.В., Половко Н.П.  
Національна фармацевтична академія України

### Дослідження деяких умов екстрагування біологічно активних речовин при одержанні густого екстракту листя горіха грецького

Досліджені деякі умови екстрагування біологічно активних речовин листя горіха грецького з метою створення нової субстанції – густого екстракту листя горіха грецького (ГЕЛГГ) для подальшого його використання в одержанні дозованих препаратів, що використовують у терапії запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Були визначені і вивчені такі параметри процесу екстрагування: співвідношення сировина:екстрагент, ступінь подрібнення сировини, час настоювання. Проведені дослідження дозволяють забезпечити максимальний вихід екстрактивних і діючих речовин із даного виду сировини при одержанні ГЕЛГГ.

Фітохімічне дослідження рослин вітчизняної флори, вивчення можливостей комплексного застосування сировини, створення на її основі нових лікарських засобів набуло останнім часом підвищеної актуальності. Це пов'язано з високою ефективністю біологічно активних речовин рослинної сировини та їх низькою токсичністю.

Відомо, що фітопрепарати, які містять поліфенольні сполуки, використовують як антиоксиданти, гепатопротектори, протизапальні, ранозагоюючі засоби [1].

Горіх грецький – *Juglans regia* L., родина горіхові – *Juglandaceae* – широко культивована рослина, поширена по всій території України. Основою широкого спектру біологічної активності горіха грецького є його унікальний хімічний склад. Так, в період активного росту листя горіха грецького містять значну кількість дубильних речовин, речовин флавоноїдної природи, хінонів, органічних кислот, ефірних олій та ін. [2]. Препарати з листя горіха грецького рекомендовані для терапії запальних уражень шлунково-кишкового тракту і виявляють протизапальну, репаративну, антиоксидантну, противиразкову дію [3, 4].

Раціональним вирішенням проблеми створення нових лікарських препаратів на основі листя горіха грецького (таблеток, капсул та ін.) із означеною фармакологічною дією є отримання біологічно активної субстанції – густого екстракту листя горіха грецького (ГЕЛГГ).

Для досягнення цієї мети при проведенні технологічних досліджень ми поставили таке завдання: визначити параметри процесу екстрагування даного виду сировини (співвідношення сировина:екстрагент, ступінь

подрібнення сировини, час настоювання), які б забезпечували оптимальний вихід екстрактивних та діючих речовин і дозволили запропонувати раціональний метод одержання ГЕЛГГ.

#### *Матеріали та методи*

При дослідженні умов екстрагування біологічно активних речовин із листя горіха грецького для одержання ГЕЛГГ попередньо було отримано ряд водно-спиртових витяжок із сировини методом дробної мацерації.

Для вивчення впливу ряду чинників на процес екстракції в одержаних зразках контролювали кількісний вміст екстрактивних речовин (ЕР), дубильних речовин (ДР), у перерахунку на танін, за методиками ГФ ХІ, суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, методом диференційної спектروفотометрії [5].

Найбільшу кількість екстрактивних речовин, дубильних речовин та суми флавоноїдів із листя горіха грецького екстрагує 40 % етанол, що підтверджують попередні дослідження [6]. Тому і в наших дослідженнях як екстрагент було використано 40 % етанол.

Для вивчення впливу ступеня подрібнення рослинного матеріалу на вихід екстрактивних та діючих речовин при одержанні лабораторних зразків препарату використовували рослинну сировину різного ступеня подрібнення: із розміром часток 1мм-1.5 мм, 5мм-7 мм, 10 мм, а також не подрібнену сировину.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу співвідношення сировина:екстрагент на повноту вивільнення екстрактивних та діючих речовин. Для цього при одержанні лабораторних зразків ГЕЛГГ вико-

ривували такі співвідношення сировина: екстракт 1:5, 1:7.5, 1:10, 1:12.5, 1:15.

При визначенні оптимальної тривалості процесу настоювання рослинного матеріалу лабораторні зразки ГЕЛГГ одержували за однакових умов та співвідношенні сировина:екстрагент при тривалості настоювання від 0.5 діб до 7 діб. Першу витяжку отримували через 12 год, а решту – через кожні 24 год екстрагування. Далі в одержаних витяжках контролювали зазначені показники.

Для обґрунтування промислового методу одержання ГЕЛГГ у подальшому було проведено визначення оптимального числа контактів сировини та екстрагенту експериментальним методом. Із цією метою було використано метод дробної мацерації та різні варіанти реперколяції.

Із сучасних методів одержання екстрактивних препаратів нами було апробовано метод вакуум-фільтраційної екстракції з попереднім вальцюванням сухої сировини, запроваджений проф. Литвиненко В.І. із співавт. [7, 8].

**Результати та їх обговорення**

Результати першого етапу дослідження свідчать про незначний вплив ступеня подрібнення сировини на вихід екстрактивних речовин, дубильних речовин та флавоноїдів. Так, розбіжність у зразках ГЕЛГГ при виході екстрактивних речовин складає 0.07 %, дубильних речовин – 0.18 %, суми флавоноїдів – 0.22 %. До того ж, висушене листя горіха грецького досить крихке, легко доволно подрібнюється при завантаженні до екстрактора і не потребує спеціальних засобів для подрібнення. Згідно з даними проведених досліджень, наведеними у Табл. 1, для виробництва ГЕЛГГ доцільно рекомендувати використання не подрібненої сировини. Це дозволяє значно знизити витрати на процес промисло-

вого виробництва густого екстракту з листя горіха грецького шляхом зниження витрат енергії на процес подрібнення, виключення з технологічного процесу обладнання для подрібнення сировини і скорочення часу технологічного процесу.

Таблиця 1

**Залежність виходу екстрактивних речовин, дубильних речовин та суми флавоноїдів від ступеня подрібнення сировини**

Діаметр часток, мм	Екстрактивні речовини, у перерахунку на суху сировину, %	Вміст у ГЕЛГГ	
		Дубильні речовини, %	Сума флавоноїдів, %
Не подрібнена сировина	20.40±0.02	8.41±0.02	4.73±0.01
1-1.5	20.49±0.02	8.52±0.01	4.73±0.02
5-7	20.48±0.02	8.48±0.01	4.51±0.02
10	20.45±0.01	8.34±0.03	4.64±0.02

Таким чином, в подальших дослідженнях використовували не подрібнену сировину.

Про вплив співвідношення сировина:екстрагент на процес екстрагування свідчать результати, наведені в Табл. 2. Відмічено, що при одержанні ГЕЛГГ зростання вмісту екстрактивних, дубильних речовин та суми флавоноїдів спостерігається при збільшенні кількості екстрагенту. Проте, із підвищенням масової частки екстрагенту у співвідношеннях вище 10 (1:12.5; 1:15) їх вихід збільшується незначно (екстрактивних речовин – на 0.22 %, дубильних речовин – на 0.02 % суми флавоноїдів – на 0.03 %), тому ми вважаємо економічно недоцільним проводити процес екстрагування з використанням таких про-

Таблиця 2

**Залежність виходу екстрактивних та діючих речовин ГЕЛГГ від співвідношення сировина:екстрагент**

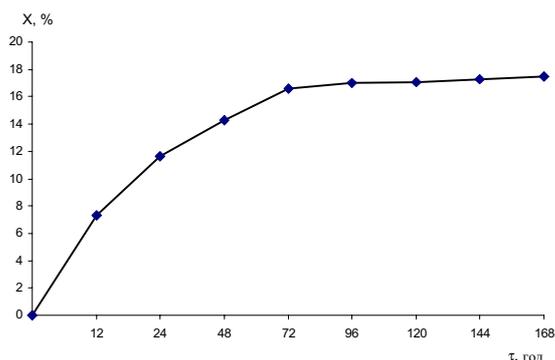
Показники	Співвідношення сировина: екстрагент				
	1:5	1:7.5	1:10	1:12.5	1:15
Екстрактивні речовини, у перерахунку на суху сировину, %	18.08±0.02	19.08±0.02	20.40±0.02	20.59±0.02	20.62±0.02
Дубильні речовини, %	7.86±0.02	8.04±0.02	8.41±0.02	8.42±0.01	8.43±0.02
Сума флавоноїдів, %	4.14±0.02	4.43±0.02	4.73±0.01	4.75±0.01	4.76±0.03

порцій. Навпаки, при зменшенні частки екстрагенту (співвідношення 1:7.5, 1:5) неможливо досягти повноти вилучення цільових сполук, що також вказує на недоцільність проведення екстракції з використанням зазначених співвідношень.

Таким чином, для промислового виробництва ГЕЛГГ можна рекомендувати співвідношення сировина:екстрагент 1:10.

Результати визначення оптимальної тривалості настоювання листа горіха грецького наведені на Рис. 1, 2, 3. Дані Рис. 1. свідчать, що максимум виходу екстрактивних речовин забезпечує настоювання сировини протягом 72 год та довше. Причому екстрагування, що триває 96 год, 120 год, 144 год та 168 год, збільшує вихід екстрактивних речовин незначно порівняно з 72 год екстрагування, що свідчить про недоцільність подальшого процесу настоювання.

Рисунок 1  
Залежність вмісту екстрактивних речовин (X) у густому екстракті листа горіха грецького від часу екстракції (τ)



Із Рис. 2. видно, що екстракти, одержані після настоювання протягом 12 год, 24 год та 48 год, містять дубільних речовин ( $4.21 \pm 0.02$  %), ( $6.13 \pm 0.02$  %) та ( $7.45 \pm 0.02$  %), відповідно). Найбільший вихід ДР ( $8.16 \pm 0.02$  %) та ( $8.32 \pm 0.01$  %) містять зразки ГЕЛГГ, отримані після 3 днів екстрагування.

Одержані результати дають можливість рекомендувати для виробництва ГЕЛГГ час настоювання 72 год як оптимальний. Це підтверджують і результати визначення суми флавоноїдів, вміст якої також збільшується пропорційно виходу дубільних речовин (Рис. 3.). Так, максимум їх виходу спостерігається у екстрактах, отриманих після настоювання на 3 добу та на 4 добу і складає ( $4.44 \pm 0.02$  %) та ( $4.5 \pm 0.02$  %), тоді як решта екстрактів, отриманих після подальшого настоювання, мають незначне збільшення виходу суми флавоноїдів ( $4.58 \pm 0.02$  %), ( $4.60 \pm 0.02$  %),

( $4.61 \pm 0.02$  %), що також свідчить на користь обраного часу екстрагування.

Рисунок 2  
Залежність вмісту дубільних речовин (X) у густому екстракті листа горіха грецького від часу екстракції (τ)

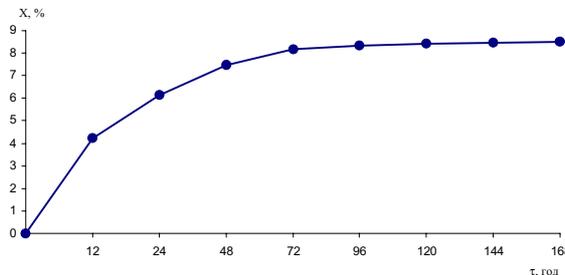


Рисунок 3  
Залежність вмісту суми флавоноїдів (X) у густому екстракті листа горіха грецького від часу екстракції (τ)

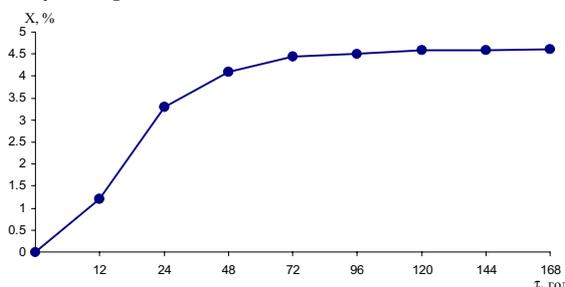
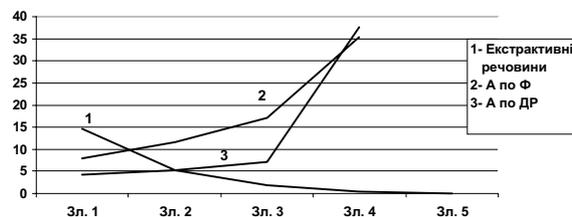


Рисунок 4  
Показники доброякісності зливів (A) при одержанні витяжок із листа горіха грецького методом вакуум-фільтраційної екстракції.



Таблиця 3  
Вміст екстрактивних, дубільних речовин та суми флавоноїдів в досліджуваних зливах, одержаних методом вакуум-фільтраційної екстракції

№ п/п зливу	Кількісний вміст, %		
	екстрактивних речовин	дубільних речовин	суми флавоноїдів
1	14.6	0.15	0.61
2	5.3	0.61	0.28
3	1.8	0.30	0.12
4	0.5	0.18	0.05
5	>0.1	0.13	-

Користуючись методикою, наведеною в

[8], для нашої сировини ми одержали по 5 зливів, які підлягали кількісному аналізу за показниками, визначеними вище. Експериментальні дані, одержані нами при використанні зазначеного методу, наведені в Табл. 3. Визначені на наступному етапі показники вилучення і нормованого співвідношення суми флавоноїдів до екстрактивних речовин та дубільних речовин до екстрактивних речовин (доброякісність за В.Д. Пономарьовим [9]) свідчать про доцільність проведення лише трьох зливів, оскільки саме вони будуть доброякісними. Результати визначень наведені на Рис. 4 і свідчать про перспективність та економічну доцільність застосування даного методу у виробництві ГЕЛГГ на тих підприємствах, які мають необхідне для цього обладнання.

### Висновки

1. Встановлено, що ступінь подрібнення сировини практично не впливає на процес екстрагування з листя горіха грецького, що дозволяє рекомендувати використання у виробництві густого екстракту листя горіха грецького не подрібненої сировини.

2. На підставі експериментальних даних було обрано оптимальне співвідношення сировина:екстрагент – 1:10.

3. Вивчена кінетика процесу екстракції біологічно активних речовин із листя горіха грецького: визначений оптимальний час настоювання, що становить 3 доби.

4. Апробовано один із сучасних методів одержання екстракційних препаратів – вакуум-фільтраційну екстракцію. Доведена економічна доцільність та перспективність використання даного методу у виробництві ГЕЛГГ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Клышев Л.А., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений. – Алма-Ата: «Наука», 1978. – 136 с.
2. Петровская Л.С., Серая Л.М., Киселева Н.П. и др. Биологически активные вещества листа ореха грецкого // Физиологично активні речовини. – 1999. - №2 (28). – С. 122-124.
3. Малоштан Л.Н., Башура А.Г., Ковалева Т.Н. Некоторые экспериментальные данные к обоснованию возможности использования настойки листа ореха грецкого в терапии язвенной болезни желудка // Фармаком. – 1998. - № 5. – С. 39-42.
4. Государственная фармакопея СССР, IX-е изд., доп. - Вып. 1. Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
5. Carling L., Shund J., // Gastroenterol. – 1987. – Vol. 22. – P. 325-331.
6. Химический анализ лекарственных растений / Под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – Москва: «Высшая школа», 1983. – 175 с.
7. Казакова В.С., Кисельова Н.П.. Технологічні аспекти створення настоек листя горіха грецького // Вісник фармації. – 1998. - № 2 (18). – С. 72-74.
8. Сампиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов О.С. Природные комплексы флавоноидов и сапони-

нов. Сообщение 2. Особенности извлечения из растительного сырья // Фармаком. – 1999. - № 1. – С. 36-40.

9. Попова Т.П., Аммосов О.С., Литвиненко В.И., Мішев В.М. Фільтраційна екстракція та її апаратурне оснащення. Повідомлення IV // Фармац. журн. – 1995. - № 6. – С. 91-95.

10. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 202 с.

### Резюме

Ковалева Т.Н., Башура А.Г., Гладух Е.В., Половко Н.П.

### Исследование некоторых условий экстрагирования биологически активных веществ при получении густого экстракта листьев ореха грецкого

Исследованы некоторые условия экстрагирования биологически активных веществ из листьев ореха грецкого с целью создания новой субстанции – густого экстракта (ГЭЛОГ) для дальнейшего его использования в получении дозированных препаратов, используемых в терапии воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Были определены и изучены следующие параметры процесса экстрагирования: соотношение сырье:экстрагент, степень измельчения сырья, время настаивания. Проведенные технологические исследования позволяют обеспечить максимальный выход экстрактивных и действующих веществ из данного вида сырья при получении ГЭЛОГ.

### Summary

Kovalyova T.N., Bashura A.G., Gladukh T.V., Polovko N.P.

### Study of some conditions of biologically active substances extraction when obtaining the thick extract of Circassian walnut leaves

Some conditions of biologically active substances extraction from Circassian walnut leaves with the purpose of new substance, thick extract (GELOG), creation for further use of one when obtaining the dosage drugs used in gastrointestinal tract inflammatory diseases therapy were investigated. The following parameters of extraction process: raw materials/extracting agent ratio, raw materials comminution rate and digestion time were established and investigated. The technological investigations we performed allow to provide the maximum yield of extractive and active substances from this kind of raw materials when GELOG obtaining.

**Ковальова Тетяна Миколаївна.** Закінчила Українську фармацевтичну академію (1995). Асистент кафедри косметології й ароматології Національної фармацевтичної академії України (2000)

**Башура Олександр Геннадійович** (р. 1960). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). Завідувач кафедри косметології й ароматології Національної фармацевтичної академії України (1998). Доктор фарм. наук (1992). Професор (2001).

**Гладух Євген Володимирович** (р. 1963). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1985). Доцент кафедри косметології й ароматології Національної фармацевтичної академії України (1998). Канд. фарм. наук (1992).

**Половко Наталія Петрівна.** Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1990). Кандидат фарм. наук (1999). Доцент кафедри косметології й ароматології Національної фармацевтичної академії України.

## Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.456.07

Доля В.Г.

Державний науковий центр лікарських засобів (м. Харків)

### Методи контролю наявності механічних включень в ін'єкційних розчинах

У статті наданий огляд методів контролю наявності механічних включень в ін'єкційних лікарських засобах: візуального та різних інструментальних. Наведена також характеристика цих методів. На основі отриманих даних був розроблений нормативний документ РД 42У-001-93.

Методи контролю наявності механічних включень (МВ) у розчинах для ін'єкцій можна поділити на дві групи: виявлення видимих і невидимих неозброєним оком частинок. Прийнято вважати, що до невидимих належать частинки розміром менше 50 мкм. За характером методи контролю можна поділити на такі, що руйнують або не руйнують продукт.

Для контролю видимих неозброєним оком частинок використовують два способи: візу-

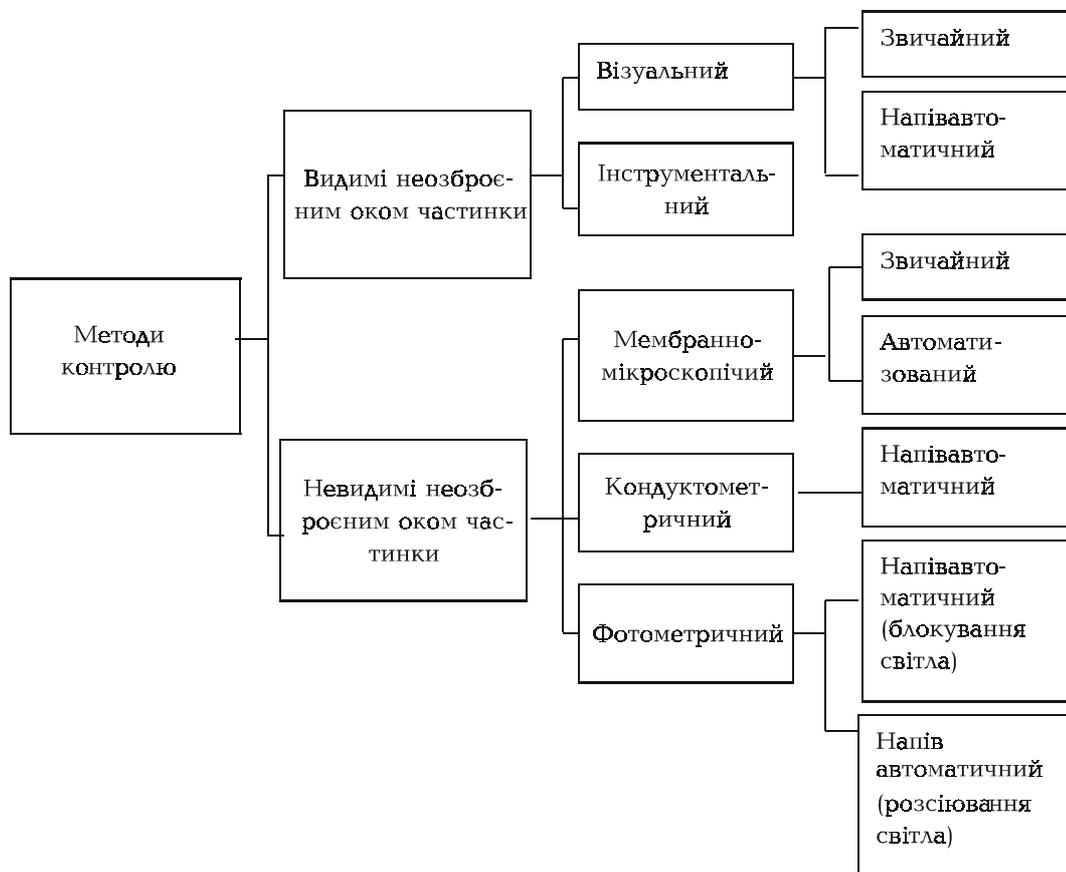
альний (за допомогою ока людини) та інструментальний (Рис.1).

Звичайний пристрій для візуального контролю складається з екрану та лампи достатньої інтенсивності світла.

Освітлення зони контролю може здійснюватися лампами розжарювання або флуоресцентними з конденсованим або поляризованим світлом. Джерело освітлення може бути розташоване зверху, знизу або збоку від зразка, що контролюється. Контроль прово-

Рисунок 1

Класифікація методів контролю на наявність механічних включень в ін'єкційних препаратах



диться на чорному та білому фоні. Цей метод використовується з 60-х років до цього часу. Пізніше були розроблені напівавтоматичні системи контролю видимих неозброєним оком частинок типу «Capsulit» (Італія), «Seidenader», «Visomar» (Німеччина). Ці системи мають значно вищу продуктивність, ніж звичайний візуальний метод, оскільки вони можуть здійснювати велику частину механічних маніпуляцій, таких як подача, перевертання та відбракування зразків. Було визнано, що при цьому зменшується втомленість очей контролера, забезпечується більш висока якість контролю за рахунок використання лінз зі збільшенням у 1.5-2 рази [1].

Другий можливий спосіб контролю видимих неозброєним оком частинок - інструментальний - здійснюється за допомогою електронних автоматичних приладів типу «Autoscan» (фірма «Lekso», США), «Eisai» (фірма «Eisai», Японія), «Compur» (фірма «Bayer», Німеччина) та ін. Ці прилади засновані на різних принципах дії: блокування світла, розсіюванні світла, телевізійній технології, але мають і загальні особливості. Системи чутливі лише до рухомих частинок, тому зразки обертаються з великою швидкістю (800 об/хв - 1500 об/хв), а потім різко спиняються перед детектором у момент його включення. При цьому імовірність реєстрації частинок залежить від їх переміщення та орієнтації відносно детектора. Для збільшення якості контролю деякі системи передбачають неодноразове «спостереження» кожного зразка [2].

Спеціалістами фірм «Millipore» (США) та «Seitz» (Німеччина) був розроблений мембранно-мікроскопічний спосіб контролю частинок. Він полягає у фільтрації розчину зразка крізь розкреслену на клітини мембрану та підрахунку і вимірі частинок, що на ній осіли, під мікроскопом при 100-кратному збільшенні й освітленні мембрани під кутом  $10^0 - 20^0$ . Усі операції цього методу проводяться в умовах, що виключають додаткове забруднення частинками під час контролю. Інша модифікація передбачає електронне сканування поверхні мембрани для вимірювання та підрахунку частинок (автоматизовані системи аналізу зображення типу «PMS», «Omnicon- $\alpha$ », «AccuCount» (США) та ін. Ці системи складаються з мікроскопу, телевізійної камери, монітору і комп'ютера для обробки даних. Аналіз зображення дозволяє автоматизувати мембранно-мікроскопічний

метод зі значним збільшенням точності отриманих даних [3].

Другий спосіб інструментального контролю частинок невидимого діапазону заснований на кондуктометричному принципі вимірювання (або, іншими словами, на принципі заміщення електроліту). Таким чином, працює автоматичний лічильник Coulter (Франція), в якому частинки реєструються при зміні електропровідності розчину. Подібні лічильники - «Пікоскел» (Угорщина), «Цитометр», CG-2 (Німеччина), «Целлоскоп» (Швеція) - спочатку використовувались для вимірювання та підрахунку клітин крові в гематології, а після цього були запропоновані для контролю чистоти парентеральних розчинів [4].

Третій спосіб інструментального контролю частинок невидимого діапазону - фотометричний. Спосіб заснований на принципі абсорбції частинками світла, крізь яке вони проходять (блокування світла). Автоматичні лічильники, в основу роботи яких покладений цей принцип, виробляють різні фірми: «Hiac/Royco», «Climet», «PMS», «AccuSizer 780» (США); «Kratel», «Fritsch», «Grimm» (Німеччина); «Аналітприлад» (Грузія). Дані прилади дозволяють визначити кількість частинок у заданому об'ємі рідини, а також розподіл їх за розмірами. Робота приладів заснована на проходженні розчину, що досліджується (за допомогою вакууму, із постійною швидкістю), через кювету, розташовану між джерелом світла (лампа розжарювання або лазер) і фотодіодом [5].

Окрім вищенаведеного способу, широко використовуються фотометричні прилади, які працюють на принципі розсіювання світла. Основна відмінність цих систем від приладів на основі блокування світла полягає в тому, що вони вимірюють світло дифракції замість світла, що блокується частинками, які проходять через чутливу кювету (типу HIAC/NICOMP, RION KL-01) [5].

Узагальнюючі наведене вище, можна сказати, що різні способи контролю мають свої переваги та недоліки. Так, візуальний контроль дозволяє до певного ступеня визначати вид та форму частинки, розрізняти бульбашки газу, що неможливо при інструментальному контролі, і може стати причиною помилки. Але цей спосіб контролю МВ дуже суб'єктивний і залежить від цілого ряду факторів: розмір частинок; ступінь контрасту частинок до фону; якість скла; тривалість спос-

тереження, тип освітлення, збільшення, особисті характеристики контролера (гострота зору, досвід праці).

Важливо вказати, що рівень видимих неозброєним оком частинок не завжди однозначно свідчить про якість препарату, тому що частинки видимого та невидимого діапазонів можуть бути різноманітного походження.

Для виявлення присутності невидимих частинок використовують інструментальні методи контролю МВ різних принципів дії: мембранно-мікроскопічний, кондуктометричний, фотометричний.

Перевага мембранно-мікроскопічного методу полягає в тому, що за допомогою його можна визначити максимальний розмір частинок видимих і невидимих, визначити їх походження. Бульбашки газу не впливають на контроль. Недоліки методу - значна сміливість, висока вимоги до кваліфікації контролера, значний час контролю.

Для фотометричного лічильника (принцип блокування світла) амплітуда сигнального імпульсу контрольованої частинки пропорційна площі її проекції в площині, перпендикулярній світловому променю. Розмір частинки реєструється як діаметр кола, що має площу, еквівалентну площі проекції. Тому для волокон цей визначений розмір значно відрізняється від максимального лінійного розміру. Слід відмітити дві основних переваги лічильників, заснованих на принципі блокування світла, від лічильників кондуктометричної дії: можливість роботи з розчинами різного ступеня електропровідності та можливість контролю в потоці розчину вмонтованих у трубопровод датчиків, які дистанційно управляються.

В ДНЦЛЗ давно займаються проблемою контролю МВ в ін'єкційних розчинах, як під час виготовлення препарату, так і в готовій лікарській формі. Для цього використовують, окрім візуального контролю, фотометричний лічильник, що працює на принципі блокування світла АОЗ-101, виробництва НВО «Аналітприлад», Грузія, та автоматизовану систему аналізу зображення «Omnicon-α» для мембранно-мікроскопічного аналізу. Був проведений порівняльний аналіз різних способів кон-

тролю МВ на зразках лікарських препаратів вітчизняного виробництва.

На підставі отриманих даних було розроблено та затверджено керівний нормативний документ «Інструкція. Контроль лікарських засобів для парентерального застосування на механічні включення», в якому для ін'єкційних розчинів рекомендовано поряд із візуальним контролем запроваджувати інструментальний метод за допомогою лічильників, працюючих на принципі блокування світла [6]. Проведені роботи не втратили актуальності і з введенням в дію Державної Фармакопеї України (ДФУ).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Knapp J.Z., Abramson L.R. Automated particulate inspection systems: strategies and implications // J. Parent. Sci. Technol. - 1990. - Vol.44. - № 2. - P. 74-107.
2. Knapp J.Z., Kushner H.K. Implementation and automation of a particulate detection system for parenteral products // J. Parent. Drug Assoc. - 1980. - Vol. 34. - № 5. - P. 369-393.
3. Брок Т. Мембранная фильтрация: Пер. с англ. - М.: Мир, 1987. - 462 с.
4. Lines R.W. Particle counting by Coulter counter // Anal. Proc. - 1981. - Vol. 18. - № 12. - P. 514-519.
5. Schroeder H.G., DeLuca P.P. Theoretical aspects of particulate matter monitoring by microscopic and instrumental methods // J. Parent. Sci. Technol. - 1980. - Vol. 34. - № 4. - P. 183-191.
6. РД 42У-001-93. Інструкція. Контроль лікарських засобів для парентерального застосування на механічні включення.

#### Резюме

Доля В.Г.

#### Методы контроля механических включений в инъекционных растворах

В статье приведен обзор методов контроля наличия механических включений в инъекционных лекарственных средствах: визуального и различных инструментальных. Дана также характеристика этих методов. На основании полученных данных был разработан нормативный документ РД 42У-001-93.

#### Summary

Dolya V.G.

#### Particulate matter control in injection solutions

In this article the review of particulate matter in injection drugs control methods, including the visual and various instrumental ones, is given. The characteristic of these methods is given too. On basis of the data obtained the normative document RD 42U-001-93 was developed.

**Доля Володимир Григорович** (н.1954). Закінчив Харківський автодорожній інститут (1981). Працює в ДНЦЛЗ (з 1974). Наук. співробітник лабораторії інфузійних і ампульованих лікарських засобів.