



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017  
УДК 615.07:355

## Современные методы контроля качества лекарственных средств в военной медицине

ЛЕВЧЕНКО В.Н., кандидат фармацевтических наук, полковник медицинской службы (levn167@mail.ru)<sup>1</sup>  
ПАСКАРЬ Г.В., заслуженный работник здравоохранения РФ, полковник медицинской службы запаса (grigpascar@yandex.ru)<sup>1</sup>  
СТЕПНОВА И.В., подполковник медицинской службы запаса (stepnova2009@yandex.ru)<sup>1</sup>  
ЗВЕРЯЧЕНКО А.С., подполковник медицинской службы (zveryachenko\_andrei@mail.ru)<sup>1</sup>  
ЕНИКЕЕВА Р.А., кандидат фармацевтических наук (rimmaspec@mail.ru)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр фармации и медицинской техники МО РФ, г. Мытищи, Московская область;  
<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

С 1 января 2016 г. в связи с введением в действие Государственной фармакопеи РФ XIII издания, в которую вошли переработанные и впервые введенные в практику общие фармакопейные статьи на методы контроля качества лекарственных средств, изменился перечень методов и объем мероприятий по контролю качества лекарственных средств в Вооруженных Силах. Представлена характеристика общих фармакопейных (229, в т. ч. 99 введенных впервые) и фармакопейных (179, в т. ч. 20 введенных впервые) статей. Показаны возможности Центра фармации и медицинской техники Минобороны России по контролю качества лекарственных средств с использованием всех методов анализа в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** Государственная фармакопея РФ, Вооруженные Силы, лекарственные средства, контроль качества, методы контроля качества.

Levchenko V.N., Paskar G.V., Stepanova I.V., Zveryachenko A.S., Enikeeva R.A. — Modern methods of quality control of medicines in military medicine. Since January 1, 2016, in connection with the introduction of the XIII edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, which includes the revised general pharmacopoeial articles that have been introduced for the first time and the quality control methods for medicines, the list of methods and scope of measures for quality control of medicines in the Armed Forces. The characteristic of general pharmacopoeial (229, including 99 introduced for the first time) and pharmacopoeial (179, including 20 introduced for the first time) articles is presented. The possibilities of the Center for Pharmacy and Medical Technology of the Ministry of Defense of Russia on quality control of medicines using all methods of analysis in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia are shown.

**К е у в о р д с:** State Pharmacopoeia of the Russian Federation, the Armed Forces, medicines, quality control, quality control methods.

Количество лекарственных средств, имеющих в настоящее время в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч. Их число особенно быстро выросло в последние годы, что вызывает рост нежелательных явлений, связанных с применением лекарств. Все большее внимание мирового сообщества привлекает проблема безопасности применения лекарственных средств в связи со значительным расширением их перечней и динамичным развитием методов лекарственной терапии [1].

Лекарственные средства, в отличие от других продуктов производства, обладают рядом особенностей, одной из которых является невозможность самостоятельной оценки потребителями их качества. В этом случае государство выступает в роли гаранта качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Одним из элементов обеспечения таких гарантий является создание в РФ гармонизированной с зарубежной системы стандартизации, которая при этом должна быть национально ориентированной.



Проблема обеспечения безопасности лекарственных препаратов многогранна. В первую очередь, безопасность лекарств определяется качеством препаратов, появляющихся на фармацевтическом рынке. В этом случае опасность лекарственных препаратов главным образом обусловлена процессами накопления в лекарственной форме соединений, обладающих токсическими или иными (по сравнению с основным компонентом) фармакологическими свойствами. При этом путями попадания токсических веществ в лекарства могут являться загрязнение ими в процессе промышленного получения синтетических препаратов, выделение биологически активных соединений из растительного и животного сырья, а также превращения в результате химических процессов, происходящих при хранении лекарственной формы, содержащей в своем составе несколько лекарственных веществ [1].

Национальная безопасность и обороноспособность страны во многом зависят от здоровья военнослужащих *Вооруженных Сил* (ВС). Важным аспектом деятельности системы медицинского обеспечения является контроль качества лекарственных средств, поступающих в военно-медицинские организации и воинские части, с участием независимых испытательных лабораторий *Министерства обороны* (МО) РФ.

Для обеспечения качественной медицинской помощи военнослужащим, членам их семей и другим прикрепленным контингентам недопустимо поступление в воинские части и медицинские организации ВС РФ фальсифицированных, контрафактных и недоброкачественных лекарственных средств. Основу для развития требований качества, предъявляемых к отдельным фармацевтическим препаратам в их окончательной лекарственной форме, формируют требования фармакопеи. Важным шагом в развитии методов контроля качества лекарственных средств стало введение в действие с 1 января 2016 г. *Государственной фармакопеи Российской Федерации* (ГФ РФ) XIII издания. В нее вошли общие фармакопейные (ОФС) и фармакопейные (ФС) статьи, утвержденные при-

казом Министерства здравоохранения РФ от 21.11.2014 г. № 768 и от 29.10.2015 г. № 771 [5, 6]. Подготовка материалов, вошедших в фармакопею, заняла около трех лет. В ходе работы над новым изданием пересмотрено более 95% ОФС предыдущих изданий фармакопеи. Часть из них отменена ввиду потери актуальности. Большая часть переработана и включена в ГФ РФ XIII издания. В настоящее время работа по пересмотру единичных статей из предыдущих изданий находится в стадии завершения.

В ГФ РФ включено 229 ОФС и 179 ФС. В т. ч. 99 ОФС введены в практику отечественного фармакопейного анализа впервые. К их числу относятся 30 ОФС на методы анализа, 5 — на лекарственные формы, 2 — на лекарственное растительное сырье и 3 — на методы его анализа, 7 — на группы иммунобиологических лекарственных препаратов и 28 — на методы их испытаний, 3 — на группы лекарственных препаратов из крови и плазмы крови человека и животных и 9 ОФС — на методы оценки их качества. Из включенных в ГФ РФ фармакопейных статей 20 введено в практику отечественного фармакопейного анализа впервые, в т. ч. 4 ФС — на фармацевтические субстанции, 4 — на лекарственное растительное сырье, 8 — на иммунобиологические лекарственные препараты и 4 ФС — на лекарственные препараты из крови и плазмы крови человека [5, 6]. Ряд статей, преимущественно на биологические лекарственные препараты и методы контроля их качества, введен впервые не только в практику отечественного, но и мирового фармакопейного анализа.

Формирование ГФ РФ имеет перспективный и гармонизированный характер, а введение в нее новых статей — этапный.

*Первый этап* включает в себя гармонизацию общих фармакопейных статей (монографий), устанавливающих требования к методам контроля качества лекарственных средств и оборудованию, необходимому для проведения испытаний качества лекарственных средств, упаковочным материалам, реактивам, лекарственным формам, фармацевтическим субстанциям, стандартным образцам, вспомогательным веществам, используемым в производстве лекарственных средств.



На *втором этапе* предусматривается разработка уполномоченными органами в сфере обращения лекарственных средств государств — членов Евразийского экономического союза на базе Фармакопейного комитета союза гармонизированных частных фармакопейных статей (монографий) на фармацевтические субстанции (включая субстанции для фармацевтического применения в ветеринарии), лекарственное сырье природного происхождения (растительного, животного), лекарственные препараты и другие лекарственные средства.

В качестве базовой (основной фармакопеи первого уровня) целесообразно признать Европейскую фармакопею (Ph. Eur.) ввиду полной гармонизации с ней фармакопей Республики Беларусь и Республики Казахстан, а также использования фармакопейных статей (монографий) данной фармакопеи в полном объеме Республикой Армения. Статус фармакопей второго уровня имеют Британская фармакопея и фармакопея США. При этом в части ветеринарных лекарственных препаратов Британская фармакопея имеет приоритет при гармонизации текстов [7].

Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств ФГКУ «Центр фармации и медицинской техники» МО РФ (далее — Центр) отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к контролю качества лекарственных средств, и способен в полном объеме решать важнейшую задачу военной медицины — контролировать качество лекарственных средств, поступающих в Вооруженные Силы.

Центр укомплектован квалифицированным персоналом, оснащен современным, высокотехнологичным оборудованием, располагает набором необходимых помещений для размещения испытательных лабораторий. Это, а также имеющиеся разрешительные документы (аттестат аккредитации испытательной лаборатории; лицензия на осуществление деятельности, связанной с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированием наркосодержащих растений; лицензия на осуществление деятельности в области

использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных, за исключением случая, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях, и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степени потенциальной опасности, осуществляемой в замкнутых системах; ветеринарное удостоверение о том, что организация имеет ветеринарно-санитарные условия для содержания лабораторных животных в виварии) дают возможность использовать на его базе основные методы анализа по контролю качества лекарственных средств в соответствии с ГФ РФ XIII издания.

Оборудование Центра обуславливает применение в повседневной деятельности для контроля качества лекарственных средств все физические и физико-химические методы анализа, включенные в ГФ РФ.

#### 1. Спектроскопические методы:

- спектрометрия в *инфракрасной* (ИК), *ультрафиолетовой и видимой* (УФ/ВИД) областях, атомно-эмиссионная спектрометрия (ОФС.1.2.1.1.0002.15; ОФС.1.2.1.1.0003.15; ОФС.1.2.1.1.0004.15);
- флуориметрия (ОФС.1.2.1.1.0006.15);
- масс-спектрометрия (ОФС.1.2.1.1.0008.15).

Данные методы проводятся персоналом лаборатории (спектральных анализов), оснащенной следующим оборудованием:

- спектрофотометр УФ/ВИД PerkinElmer Lambda 35;
- спектрометр ИК-Фурье APLNA;
- спектрометр люминесцентный PerkinElmer LS-45;
- спектрометр эмиссионный с индуктивно связанной плазмой OPTIMA, модель 2100DV.

#### 2. Хроматографические методы:

- хроматография (ОФС.1.2.1.2.0001.15);
- хроматография на бумаге (ОФС.1.2.1.2.0002.15);
- тонкослойная хроматография (ОФС.1.2.1.2.0003.15);
- газовая хроматография (ОФС.1.2.1.2.0004.15);
- высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФС.1.2.1.2.0005.15) [2–4].



*Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)* — наиболее современный и передовой метод анализа, позволяющий проводить хроматографические исследования за короткий (от 3 до 30 мин) промежуток времени, достигнуть минимальной размытости хроматографических зон (возможно разделять соединения, незначительно различающиеся по константам сорбции) и характеризующийся высокой степенью механизации и автоматизации разделения и обработки информации, высоким уровнем воспроизводимости и точности.

Данные методы проводятся персоналом лаборатории (хроматографических анализов), оснащенной следующим оборудованием:

- хроматограф газовый, модель Agilent 7890A с масс-селективным детектором, модель Agilent 7000 (рис. 1);
- хроматографическая система ВЭЖХ Agilent 1200 (рис. 2);
- хроматограф газовый Agilent 6890N с масс-селективным детектором 5975.

Среди перечня наиболее сложных методов и оборудования, применяемого в работе лаборатории (химических анализов), можно выделить следующие:

- осмолярность (ОФС.1.2.1.0005.15)
- проводится на анализаторе жидкости «Osmometr» (полумикросометр), модель «Osmometr K-7400»;
- ионометрия (ОФС.1.2.1.0004.15) — на приборах рН-метр комбинированный Seven Multi S40-K и Seven Easy S20-K;
- растворимость (ОФС.1.2.1.0005.15)
- на тестере для испытания на растворение SOTAXAT 7;
- оптическая микроскопия (ОФС.1.2.1.0000.15) — на микроскопе прямом промышленном Nikon Eclipse LV-100D;
- капиллярный электрофорез (ОФС.1.2.1.0022.15) — на системе капиллярного электрофореза Agilent 7100 (рис. 3) [2–4].

*Капиллярный электрофорез (КЭ)* является одним из наиболее передовых и перспективных физических методов анализа. Метод основан на миграции внутри капилляра заряженных частиц в растворе электролита под влиянием приложенного электрического поля. Применение КЭ в фармацевтической отрасли насчитывает не одно десятилетие, но для оте-



Рис. 1. Руководитель испытательной лаборатории проводит анализ на хроматографе газовом модели Agilent 7890A с масс-селективным детектором, типа тройной квадруполь, модель Agilent 7000



Рис. 2. Работа провизора-аналитика на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1200



Рис. 3. Провизор-аналитик работает на системе капиллярного электрофореза Agilent 7100





чественных исследователей этот сепарационный метод является достаточно новым. В ГФ РФ ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез» введена впервые.

Метод КЭ не ограничивается только ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез». Его можно найти и в таких общих статьях, как ОФС.1.7.1.0001.15 «Аллергены» (как один из методов определения белкового профиля), ОФС.1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК» (как один из методов определения чистоты белка, установления подлинности).

В Европейской фармакопее перечень ФС еще шире. Метод КЭ применяется для анализа следующих субстанций и готовых лекарственных средств: аprotинин (Ph. Eur. 0580 Aprotinin), соматропин (Ph. Eur. 0951 Somatropin), рекомбинантный эритропоэтин (Ph. Eur. 1316 Erythropoietin concentrated solution), фактор свертывания крови VIII (Ph. Eur. 1643 Human coagulation factor VIII (rDNA), глутатион (Ph. Eur. 1670 Glutathione), ропивакаин (Ph. Eur. 2335 Ropivacaine hydrochloride monohydrate), галантамин (Ph. Eur. 2366 Galantamine hydrobromide), ингибитор  $\alpha$ -1-протеиназы человека (Ph. Eur. 2387 Human  $\alpha$ -1-proteaseinhibitor).

Широкое распространение в работе Центра нашли методы химического анализа — общие реакции на подлинность (ОФС.1.2.2.000 1.15), испытания на чистоту и допустимые пределы примесей: алюминий (ОФС.1.2.2.2.0001.15), аммоний (ОФС.1.2.2.2.0002.15), кальций (ОФС.1.2.2.2.0003.15), тяжелые металлы (ОФС.1.2.2.2.0012.15) и др.

Из методов количественного определения используются такие, как: определение воды (ОФС.1.2.3.0002.15); определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля (ОФС.1.2.3.0011.15); определение белка (ОФС.1.2.3.0012.15); нитритометрия (ОФС.1.2.3.0013.15).

Лабораторией (бактериологических анализов с виварием) полностью освоены и используются методы биологического анализа, в т. ч.:

- биологические испытания инсулина (ОФС.1.2.4.0001.15);
- микробиологическая чистота (ОФС.1.2.4.0002.15);

- стерильность (ОФС.1.2.4.0003.15);
- аномальная токсичность (ОФС.1.2.4.0004.15);
- пирогенность (ОФС.1.2.4.0005.15);
- бактериальные эндотоксины (ОФС.1.2.4.0006.15);
- испытание на гистамин (ОФС.1.2.4.0007.15);
- испытание на депрессорные вещества (ОФС.1.2.4.0008.15);
- определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар (ОФС.1.2.4.0010.15);
- определение активности ферментных лекарственных препаратов (ОФС.1.2.4.0013.15) [2–4].

В целом Центр способен выполнять задачи по предназначению и провести испытания лекарственных средств с воспроизведением методов анализа в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания при организации и проведении следующих мероприятий.

1. Осуществление контроля качества и сертификации лекарственных средств и медицинского имущества:

- поступающих на обеспечение ВС РФ путем централизованных и децентрализованных закупок;
- изготовленных аптеками воинских частей и лечебно-профилактических организаций;
- хранящихся в военно-медицинских организациях МО РФ;
- при проведении опытного хранения лекарственных средств с целью уточнения влияния условий хранения на сохранность их свойств и сроки годности.

2. Осуществление контроля в медицинских воинских частях, аптеках воинских частей, лечебно-профилактических организаций ВС РФ:

- за соблюдением технологических и санитарных норм при изготовлении лекарственных форм;
- за соответствием права изготовления различных лекарственных форм согласно имеющимся лицензиям;
- за порядком учета, хранения лекарственных средств, в т. ч. наркотических и психотропных;
- за выполнением требований федеральных законов, определяющих оборот,



контроль качества и сертификацию лекарственных средств;

— по выявлению фальсифицированных и забракованных лекарственных средств.

3. Обеспечение аптек воинских частей, лечебно-профилактических организаций ВС реактивами и титрованными растворами.

4. Проведение экспертизы документов, определяющих качество лекарственных средств и медицинского имущества перед их поставкой для нужд ВС на соответствие требованиям нормативных документов.

5. Оказание организационно-методической и консультативной помощи частям и организациям ВС, аптекам воинских частей и лечебно-профилактических

организаций по повышению надежности системы контроля качества лекарственных средств.

6. Научно-методическое руководство, оказание консультативной помощи контрольным, испытательным лабораториям, центрам контроля качества в ВС РФ.

В связи с дальнейшим развитием и совершенствованием физико-химических методов анализа, разработкой проекта ГФ РФ XIV издания, введением новых фармакопейных статей актуальной задачей Центра является участие в работе над проектами ОФС и ФС с целью его целенаправленного последующего дооснащения высокотехнологичным современным лабораторным оборудованием и освоения новейших методик контроля качества лекарственных препаратов.

### Литература

1. Гармонов С.Ю., Шитова, Н.С., Юсупова Л.М. Контроль качества и безопасность лекарственных препаратов: Учебное пособие / Под ред. С.Ю.Гармонова. — Казань: Изд. Казан. гос. технол. ун-та, 2008. — С. 2–4.

2. Государственная фармакопея СССР X издания. — С. 741–991.

3. Государственная фармакопея СССР XI издания, вып. 1. — С. 16–199.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. — С. 381–1050.

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.10.2015 г. № 771 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей». — С. 1–13.

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.11.2014 г. № 768 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей». — С. 1–2.

7. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.09.2015 г. № 119 «О Концепции гармонизации фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза». — С. 1–3, 10–11.

### ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

В Базеле (Швейцария) завершился 47-й Всемирный конгресс хирургов, проходивший с 13 по 17 августа. Всего присутствовало более 2100 делегатов из 80 стран, в течение 4 дней было заслушано свыше 600 докладов и сообщений по различным разделам хирургии. С успехом прошли также заседания Международного форума военных хирургов им. Амбруаза Паре (APIMSF). Они были посвящены оценкам уроков террористических атак в Европе и разработке стратегии лечения пострадавших в программах развития системы помощи при травмах. Обсуждались предложения о создании международной стандартизированной учебной программы обучения военно-полевых хирургов.

Военные хирурги из России (профессора П.Г.Брюсов, И.М.Самохвалов, А.Н.Петров) представили 4 доклада: от ВМедА им.С.М.Кирова, ГВКГ им. Н.Н.Бурденко и ГВКГ Войск национальной гвардии РФ. Заседания шли только на английском языке, все большее число молодых хирургов из России демонстрируют безукоризненное владение им.

