

Часть IV

Контроль качества фармацевтических препаратов



Требования к ОКК



Контрольно- аналитическое оборудование для оснащения ОКК

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЛ-ТЕСТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИРОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВ

5-7 октября с.г. в здании Института фармации прошел семинар "Определение содержания бактериальных эндотоксинов в инъекционных растворах - ЛАЛ тест". Вели семинар В.Л. Багирова, главный ученый секретарь фармакопейного комитета МЗ РФ, директор Института стандартизации лекарственных средств, Н.П. Неугодова, руководитель лаборатории фармакологии Института государственного контроля лекарственных средств, Г.В. Долгова, ведущий научный сотрудник этого института. В его работе приняли участие представители Пятигорской фармацевтической академии, ОАО "Новосибхимфарма", Санкт-Петербургского предприятия по производству бакпрепаратов, Московского эндокринного завода, "Мосхимфармпрепаратов" им. Семашко, Новокузнецкого ОАО "Органика", Санкт-Петербургского и Казанского центров контроля качества лекарств, ЗАО "Воронежфарм", экспериментального производства медико-биологических препаратов Российского кардиологического комплекса и Киевского научного гигиенического центра. На семинаре побывали корреспонденты "МБ". Каждый из участников получил номер нашего журнала.



Слева направо: В.Л. Багирова, Э.А. Томич, "Алтайвитамины", Бийск, Г.В. Долгова

ЛАЛ-тест для определения пирогенности лекарственных препаратов является активно развивающимся в настоящее время способом контроля качества лекарств, воды для инъекций и т.д. Он может быть использован и в медицине для ранней диагностики заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, и в некоторых других областях, где необходимо быстрое обнаружение грамотрицательных бактерий или их эндотоксинов. В основе этого теста лежит способность лизата амёбоцитов (клеток крови) мечехвоста специфически реагировать с эндотоксинами грамотрицательных бактерий (липополисахаридами, ЛПС). В результате реакции эндотоксина и лизата происходит помутнение прозрачной реакционной смеси или образование твердого геля, что и служит индикатором присутствия эндотоксина. Реакция проста и не требует много времени, ответ может быть получен через 30-60 мин. Тест высокоспецифичен по отношению к эндотоксинам грамотрицательных бактерий. Чувствительность его во много раз превышает чувствительность фармакопейного теста на кроликах. Сырьем для

производства ЛАЛ-реагента служит кровь мечехвостов - морских животных, обитающих у берегов Северной Америки, Японии, Китая, Вьетнама, Индии. Готовый препарат представляет собой сублимационно высушенный лизат клеток крови (амёбоцитов), который после разведения его апиrogenной водой готов к использованию.

Реакция лизата амёбоцитов с эндотоксином была открыта в США в 1964 г., где и был налажен выпуск первых коммерческих препаратов. Поскольку первые исследования были проведены на мечехвостах вида *Limulus polyphemus*, препарат, полученный из их крови, был назван Лизат амёбоцитов Лимулус (*Limulus amoebocyte lysate*) или сокращенно ЛАЛ-реактив и соответственно ЛАЛ-тест. Преимущества этого теста - высокая чувствительность, простота выполнения, надежность, воспроизводимость, возможность получения количественного ответа. К несомненным преимуществам ЛАЛ-теста относится возможность анализировать в короткий срок (1-2 ч) большое число образцов. При массовом использовании ЛАЛ-тест, безусловно, дешевле теста на кроликах. Кроме того, область применения этого метода по сравнению с определением на кроликах значительно шире: создается возможность для определения пирогенности лекарств, которые нельзя было испытывать на кроликах - короткоживущих изотопов, препаратов седативного действия и др. Проводится определение эндотоксинов в крови и других биологических жидкостях организма, что расширяет возможности ранней диагностики инфекционных заболеваний, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами. Анализируется чистота медицинских аппаратов, соприкасающихся с кровью пациента. Кроме того, ЛАЛ-тест используется в электронной промышленности для анализа чистоты технологической воды.



Н.П. Неугодова

В настоящее время ЛАЛ-тест узаконен фармакопеями США, Италии, Китая, Европейской фармакопеей и др. У нас в стране прове-



дена работа по составлению проекта общей фармакопейной статьи по альтернативному методу определения пирогенности с помощью ЛАЛ-теста.

К началу 70-х годов были отработаны методы получения лизата амебоцитов и способы проведения теста для обнаружения эндотоксина. Тогда наибольший интерес пред-

ставляла возможность применения ЛАЛ-теста в клинической практике для диагностики заболеваний, вызванных патогенными бактериями, среди которых большое число грамотрицательных. Несколько позже обозначилось другое направление использования ЛАЛ-теста, ставшее впоследствии приоритетным - применение теста для проверки на пирогенность лекарственных препаратов. Возможность использования ЛАЛ-теста как альтернативы тесту на кроликах стимулировала дальнейшее изучение механизма реакции, условий ее протекания, а также развитие методов получения более стабильного и чувствительного лизата. С конца 70-х годов началось промышленное производство препарата для определения пирогенности *in vitro*.

Промышленный выпуск ЛАЛ-реактива начался в США с конца 70-х годов. В настоящее время препараты для определения пирогенности выпускаются не только в США, где официально зарегистрировано около 10 фирм-производителей ЛАЛ-реактива, но и в Японии, Китае. Выпускаемые препараты отличаются по чувствительности (созданы препараты с чувствительностью 0,01 э.ед./мл), назначению (существуют препараты, специально предназначенные для определения эндотоксинов в крови). Большая часть выпускаемых ЛАЛ-реактивов предназначена для анализа методом гель-тромб теста, но созданы также реактивы для проведения испытания хромогенным методом и для проведения различных модификаций турбидиметрического метода. Срок годности различных препаратов от 2 до 5 лет. Технология получения ЛАЛ-реактива в общих чертах повторяет предложенную еще 20 лет назад методику.

Применение ЛАЛ-теста в фармацевтической промышленности можно разделить на 2 большие области: использование ЛАЛ-теста для контроля технологических процессов и для контроля готовой продукции. Получить апирогенный продукт, а это одно из ос-

новных требований, предъявляемых к инъекционным препаратам, можно лишь при правильной организации всего технологического процесса получения лекарства, в частности, при организации постадийного контроля на содержание пирогенов. Поскольку изготовление инъекционных препаратов должно производиться максимально быстро, ЛАЛ-тест на сегодняшний день - единственный способ проведения постадийного контроля. Наиболее рациональные точки контроля при изготовлении инъекционных препаратов следующие: контроль сырья, контроль воды для инъекций, проверка элементов фильтра на вымывание из них пирогенов, контроль растворов перед стерилизующим фильтрованием, контроль чистоты ампул, флаконов.

Кроме того, ЛАЛ-тест эффективен при установлении причин в случае обнаружения пирогенов в конечном продукте. С успехом используется ЛАЛ-тест и для отработки режимов технологического оборудования. Так, для определения оптимальных режимов мойки ампул и флаконов в моечных машинах различного типа в тару вводят модельные загрязнения - эндотоксин (в количестве 25 э.ед.) и методом гель-тромб теста определяют содержание эндотоксина в ампулах, вымытых по различным режимам. В качестве положительного контроля используют немытые ампулы, в качестве отрицательного - тару, прошедшую термическую депирогенизацию. В свою очередь, режимы термической депирогенизации могут быть определены и проконтролированы с помощью ЛАЛ-теста. Методики проведения ЛАЛ-теста для описанных выше случаев, а также конкретные величины допустимого значения эндотоксина не регламентируются государственными контролирующими организациями, а определяются производителями продукции.

Поэтому внедрение этих методик не требует длительного времени и быстро приносит экономический эффект. Так, многолетнее использование ЛАЛ-теста в процессе производства лекарственных препаратов позволило повысить качество лекарств при удешевлении контроля. Фирма "Берингер Мангейм" (Германия) сообщила, что введение ЛАЛ-теста позволило сэкономить 1100 кроликов, ликвидировать 280 мест для их содержания и в 2 раза уменьшить затраты на питание. На фирме "Hause Hoechst" (Германия) экономия составила 500 мест и 1000 животных.

Значительно сложнее обстоит дело с контролем готовой продукции, поскольку он проводится в четком соответствии с требованиями Фармакопеи или других регламентирующих документов, утвержденных государственными или международными организациями.



М.В. Гаврилин,
Пятигорская
фармацевтическая
академия

Впервые официально ЛАЛ-тест признан в 1980 г. в США, где в Федеральном регистре было опубликовано руководство по его применению в контроле медицинских и ветеринарных препаратов. Там сообщалось, что 0,1 нг/мл эндотоксина, введённый в 10 мл на 1 кг массы кролика, вызывают минимальный пирогенный эффект у 50 % кроликов. Исходя из этого, предел допустимого содержания эндотоксина в парентеральных препаратах составил 0,5 нг/мл.

Обобщение опыта практического применения ЛАЛ-теста в контроле лекарств, а также дискуссия, прошедшая в научной литературе по этому вопросу, привели к тому, что в тех Фармакопеях, которые допускают использование ЛАЛ-теста, он не заменяет полностью определения пирогенности на кроликах, а является самостоятельным тестом под названием "Бактериальные эндотоксины". Одной из причин этого является то, что не всегда прослеживается чёткая корреляция между ЛАЛ-тестом и определением пирогенности на кроликах. Определенно можно сказать лишь то, что содержание эндотоксина в количествах меньше 5 э.ед./кг всегда приводит к отрицательной реакции у кроликов, а в количествах более 50 э.ед./кг - к положительной.



Во время работы семинара

Кроме того, введению в частную фармакопейную статью теста "Бактериальные эндотоксины" должна предшествовать экспериментальная работа, доказывающая возможность применения этого испытания в данном конкретном случае. И, наконец, для того чтобы этот тест был принят Фармакопеей для препарата, где уже есть определение на кроликах, необходимо доказать, что он обеспечивает большую безопасность препарата для пациента или обладает другими существенными преимуществами.

Впервые ЛАЛ-тест включен в Фармакопею в 1980 г. в США (XX изд.). С 1995 г. в США действует Фармакопея XXIII изд., где также есть статья "Бактериальные эндотоксины". В статье приводится подробное описание методики проведения ЛАЛ-теста и предписывается его проведение лишь в тех случаях, когда это определено частной фармакопейной статьей, где и приводится предел допустимого содержания эндотоксина в препарате. Более 30 частных статей Фармакопеи США включают показатель "Бактериальные эндотоксины". Это вода для инъекций, используемая для приготовления инъекционных растворов, подвергающихся стерилизации в потребительской таре. Допустимое содержание эндотоксинов в ней не более 0,25

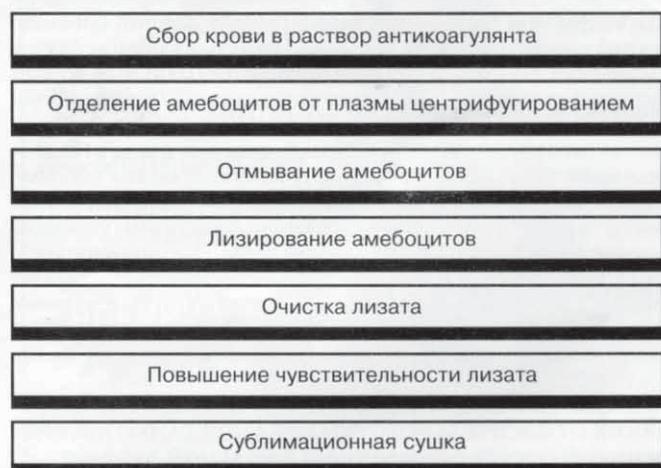
э.ед./мл. Такой же предел у стерильной воды для инъекций, предназначенной для растворения или разведения инъекционных препаратов и выпускающиеся в потребительской таре вместимостью не более 1 л. Оба эти препарата не содержат каких-либо добавок. Бактериостатическая вода для инъекций, содержащая одно или более противомикробное вещество, а также стерильная вода для инъекций могут содержать эндотоксинов не более 0,5 э.ед./мл. Многие фармакопейные статьи посвящены радиофармацевтическим препаратам. В 1985 г. вышла в свет фармакопея Италии, где также присутствует статья "Определение бактериальных эндотоксинов". Здесь максимально допустимая концентрация эндотоксинов (С), выраженная в эндотоксинных единицах в 1 мл, определяется по формуле: $C = K/M$ (где К - максимальное количество эндотоксина, которое человек может получить при данном способе введения без развития патологических изменений; М - максимальная доза препарата в час). ЛАЛ-тест включен также в Европейскую фармакопею.

Большую работу по внедрению ЛАЛ-теста проводит FDA. В выпускаемых этим Управлением рекомендациях сформулированы требования по допустимому содержанию эндотоксинов в лекарственных препаратах.

В 1983 г. FDA установило предел содержания эндотоксинов в смывах с медицинских аппаратов, соприкасающихся с кровью. Кроме этого FDA публикует списки препаратов, для которых определён предел содержания эндотоксинов.

Следует отметить, что во всех странах, где тест "Бактериальные эндотоксины" включен в Фармакопею или планируется его включить в ближайшем издании, разработка показателей этого теста для конкретных препаратов ведётся в одинаковой очередности. Так, в первую очередь устанавливается допустимый предел содержания эндотоксинов в радиофармацевтических препаратах, во вторую - для лекарств, которые нельзя испытывать на кроликах (наркотики, седативные средства) и в последнюю очередь для веществ, не вводимых внутривенно.

Общая схема получения ЛАЛ-реактива



Материалы предоставлены В.Л. Багировой
Фото А. Влодова

Среди специалистов фармтраслы получил распространение Международный стандарт ИСО-11138-3 - 1995 "Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы". До недавнего времени на российских фармпроизводствах для контроля стерилизации питательных сред и растворов насыщенным паром использовались пакеты с садовой землей. Между тем в ГНЦА еще в 80 годах начались работы по созданию отечественных биоиндикаторов, которые контролировали эффективность процессов стерилизации оборудования, а также питательных сред растворов в производстве антибиотиков. В лабораторных условиях было изготовлено около 200 опытных партий биоиндикаторов, которые прошли апробацию на Саранском "Биохимике" и Пензенском "Биосинтезе". По известным причинам из-за остановки многих производств, этот опыт не нашел широкого распространения на других фармзаводах. Однако сегодня российская фармпромышленность во многих регионах возрождается, поэтому редакция "МБ" считает полезным сообщить нашим читателям о том, как можно использовать биологические индикаторы для контроля эффективности стерилизации питательных сред и растворов насыщенным паром под давлением.

углеводов не превышала 10%. Исследовались концентрации сахарозы от 0,025 до 1,0%. По экономическим соображениям концентрация сахарозы выбрана равной 0,25%. Оптимальная концентрация тест-микроорганизма была определена как 10^6 спор/мл среды, т. к. только при этой концентрации раствор биоиндикатора еще оставался прозрачным, и изменение окраски РН-индикатора в процессе стерилизации четко фиксировалось.

Как же это осуществлялось на практике?

В стерильную колбу помещаем стерильные и выдержанные при 37°C 88 мл МБП, 10 мл 10% раствора сахарозы, 1 мл 0,25% раствора бромкрезолпурпурного и 1 мл суспензии спор *Bac. Stearothermo-philus* с концентрацией 10^8 спор/мл среды. Полученную суспензию тщательно перемешиваем, разливаем в пламени горелки по 2 мл в предварительно простерилизованные ампулы и запаиваем их. Приготовленные биоиндикаторы выдерживаем при 37°C для выявления возможного присутствия вегетативной микрофлоры. Контроль годности индикаторов показывает, что споры погибают после стерилизации биоиндикатора при 121°C в течении 15 минут (содержание биоиндикатора не мутнеет и не меняет окраску во время инкубации при 55°C). При стерилизации при 121°C в течении 5 минут культура остается живой (содержание биоиндикатора мутнело и меняло фиолетовую окраску на желтую). Прове-

Применение биологических индикаторов в производстве антибиотиков

■ Г.Л.Мотина, ведущий научный сотрудник ГНЦА, Москва

Создание биоиндикаторов потребовало провести исследование по подбору тест-микроорганизма, определению микробной нагрузки, подбору оптимального состава биоиндикатора и формы его применения, т.н. носителя. Из ряда применявшихся на практике исследователями тест-культур для контроля паровой стерилизации была выбрана тест-культура *Bac. Stearothermophilus* ATCC 7953 из международной коллекции культур. Кстати, именно эта культура указана в качестве возможного биоиндикатора, рекомендованного к применению международным стандартом ИСО 11138-3. Исследования по определению возможного состава биоиндикатора были начаты с подбора подходящей питательной среды. Была получена возможность применения: мясопептонного бульона (МПБ), панкреатического гидролизата мяса глубокого расщепления по Хотингеру, горохового агара и среды Гаузе с РН 6-6,8. В качестве источников углеводов были использованы глюкоза, сахароза, мальтоза, арабиноза, раффиноза, лактоза, галактоза, маннит, маноза; в качестве РН индикаторов апробировались реактив Андресе и бромкрезолпурпурный. Важным параметром состава биоиндикатора является величина микробной нагрузки, которая должна быть равна или выше величины обсемененности микроорганизмами стерилизуемых объектов. В качестве носителей биоиндикатора были апробированы стеклянные ампулы и капилляры, которые помещались в изолированные гильзы биореакторов. На основании результатов было показано, что величины времени гибели тест-микроорганизмов в капиллярах и ампулах (2 мл), практически равного объема, не различались между собой, поэтому в качестве носителей были выбраны стеклянные ампулы, как более удобные в эксплуатации. Состав биоиндикатора оценивался методом попарного сравнения двух альтернативных распределений содержания сред, углеводов и концентрации РН индикатора с использованием критерия согласия. В качестве среды, имевшей высокую вероятность использования в биоиндикаторе, был выбран мясо-пептонный бульон с уровнем РН 7,2-7,4 (величины РН изменялись от 5,5 до 8,0) (МПБ) 80-90%. В качестве источника углевода наиболее вероятным оказалось использование сахарозы. Вероятность использования других источников

рются также условия хранения биоиндикаторов при комнатной температуре и 8°C. Биоиндикаторы не изменяют своей окраски в течение 6 месяцев.

Методика определения эффективности стерилизации питательных сред с помощью биоиндикаторов

В аппаратах биосинтеза, в которых производится стерилизация питательных сред, исключаются все трудностерилизуемые места. Биоиндикаторы в виде ампул помещают в гильзы для термометров или специальные гильзы. Три-четыре ампулы помещают в металлическую сеточку в виде мешочка, к которому прикрепляют проволоку, длина которой равна длине гильзы и которую закрепляют на краю гильзы. Биоиндикаторы опускают на дно гильзы, заполненной маслом. В течение процесса стерилизации биоиндикаторы находятся в гильзе. Потом ампулы с биоиндикаторами вынимают из аппарата, протирают спиртом, помещают в чашку Петри и термостатируют при 55°C. Через несколько часов становится видно, эффективен ли процесс стерилизации. Если она прошла в соответствии с заданным режимом и культура в *Bac. Stearothermophilus* в ампулах погибла, биоиндикатор не изменяет первоначальную фиолетовую окраску и раствор после термостатирования остается прозрачным. Если режим стерилизации не обеспечен, культура в биоиндикаторе не простерилизовалась и продукт жизнедеятельности микроорганизмов, оставшихся в живых, изменил РН среды до 5,8-6,0, — раствор стал мутный и окраска индикатора изменилась от фиолетовой до желтой. В случае изменения окраски, во всех извлеченных из гильзы биоиндикаторов, питательную среду в контролируемом аппарате подвергают повторной стерилизации. Таким образом, применение метода контроля процесса стерилизации с использованием биоиндикаторов позволяет определить его эффективность непосредственно в момент стерилизации, и тем самым значительно сократить количество забракованных серий. Использование биоиндикаторов позволяет увеличить на 10% производительность основного технологического оборудования, без каких либо других средств, за счет увеличения надежности процесса стерилизации и сократить время переработки возможного брака.





Биотест готов!

- Самойленко В.А., канд. биол. наук,
Зав. сектором биотехнологических процессов
ИБФМ РАН,
Горбунов В.Н., директор по производству
ЗАО "Биотест-2000"



Из всего спектра лекарств наибольший физический объем, попадающий в организм больного, приходится на растворы. В связи с этим требования к стерильности этого вида лекарств, а особенно инфузионных растворов, повышенные. Правила GMP, которые российские фармацевты начали почитать как Библию, тщательно регламентируют производство растворов. Надвигающийся переход к GMP сулит невиданные для отечественных фармпроизводителей материальные затраты на улучшение качества производимых лекарств.

Именно поэтому в стенах Института биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К.Скрябина РАН (г. Пущино) совместно с ЗАО "Биотест-2000" была выполнена работа по созданию биологического теста для контроля режимов стерилизации растворов лекарственных средств.

Отечественная практика контроля состоит, в основном, в проверке стерильности готовой продукции. Но что можно сказать о стерильности партии в сотни или тысячи флаконов, если из них проверяется лишь небольшая выборка? Математическая статистика говорит, что если выбранные флаконы стерильны, вероятность того, что в партии есть нестерильные флаконы, может составлять единицы процентов!

Принятая на Западе за эталон надежность стерилизации составляет 10^{-7} , т.е. в идеале лишь один флакон из миллиона может быть нестерильным. Единственный путь приблизиться к такому высокому стандарту — строго контролировать параметры принятых режимов работы стерилизатора.

GMP, фармакопеи западных стран, кстати, и отечественная фармакопея, предусматривают обязательное применение, наряду с физическими и химическими методами,

биологического метода контроля режимов стерилизации. Ведь биологический метод контроля — единственный прямой, а потому и самый надежный метод оценки эффективности стерилизации.

Для наших предприятий и аптек, оснащенных в основном устаревшим, подчас просто изношенным оборудованием, контроль с помощью биотестов необходим более, чем где-либо еще.

В начале нашей работы мы лишь хотели воспроизвести существующие западные аналоги, но затем выяснили, что производящиеся биотесты требуют постоянного охлаждения при транспортировке и хранении, так как представляют собой готовую суспензию тестовых микроорганизмов в питательной среде. Причем при неправильном хранении в годном на вид биотесте микроорганизмы могут потерять термоустойчивость.

Нами была предложена оригинальная, обладающая мировой новизной, конструкция биотеста, с изолированными друг от друга питательной средой и тестовыми микроорганизмами. Для приведения теста в готовность нужно лишь нажать снаружи на пластмассовую пробирку. При этом специальная стеклянная ампула с питательной средой внутри разрушается и среда смешивается с микроорганизмами.

Использование такого биотеста крайне просто. Не требуется никакого специального оборудования, асептических условий, обучения персонала. Транспортировать такой биотест можно при комнатной температуре.

К сожалению, видимая простота конструкции обернулась технологическими сложностями в ее производстве. Пришлось с помощью специалистов спроектировать и изготовить нестандартное оборудование

не только для изготовления и запайки ампул, но даже для изготовления специального стеклянного джота.

Для биотестов используются культуры: *B. Stearothermophilus* для температуры 121°C и *B. Subtilis var. Niger*, для температуры 112°C. Было установлено, что термоустойчивость спор микроорганизмов сильно варьирует в зависимости буквально от всех условий их получения. Поэтому приготовление биотестов в "домашних условиях", в обычной микробиологической лаборатории не гарантирует их стандартности. Использование таких биотестов может быть даже вредным, так как будет давать видимость благополучного контроля.

Каждая партия полученных нами тестовых микроорганизмов исследуется на термоустойчивость по Стандарту ISO 11138.

Питательные среды, используемые для производства биотестов, также тщательно проверяются.

И вот, наконец, биотест готов. Пройдены все необходимые испытания и Комитет по новой медицинской технике МЗ РФ рекомендовал к производству и применению в медицинской практике тест под уточненным названием: "Индикатор биологический ампульный одноразовый для контроля стерилизации лекарственных средств ИБКсл-01". А мы надеемся, что наша работа всем принесет пользу: больные получат качественные лекарства, а предприятия и аптеки сэкономят доллары — наш биотест, применение которого по Правилам GMP обязательно, конечно же, дешевле западных аналогов.

111123, г. Москва,
ул. Плеханова, д.4.
Тел.: (095) 306-37-49
Факс: 306-17-52

**Вам необходим
Точный и надежный
Контроль качества**

**Ваших
препаратов?**

**Высокоэффективная жидкостная
хроматография Waters-решение
аналитических задач
фармацевтического производства.**

Россия, 117871, г.Москва,
ул.Миклухо-Маклая, 16/10
Тел./факс: (095) 336 7000,
931 9193, 290 9737
e-mail: waters@co.ru
Посетите нашу страницу в Интернете:
<http://www.waters.com>



Waters

Минздрав РФ, Фармакопейный государственный комитет МЗ РФ, Московская медицинская академия им. Сеченова, при участии немецких фирм "ЭРВЕКА" и "ЭЛНОВА" провели 15 июня с. г. в Москве семинар "Методы и приборы контроля лекарственных средств по показателю "Растворение". Сообщения о тестах на растворение, распадаемость, истираемость и твердость таблеток сделал профессор из Германии г-н Томас Ланц. Представитель фирмы "ЭРВЕКА" Кристиан Мюллер продемонстрировал работу приборов фирмы "ДТ-80" - для проверки на растворение, "ЗТ-32" - на распадаемость, "ТАР 10 и ТВН 30 32" - на истираемость и твердость таблеток. С российской стороны на семинаре выступили К. С. Шаназаров - о тесте растворения, как части фармакопейных требований (доклад фармакопейного комитета) и профессор Т. Н. Боковикова из ГОСНИИ по контролю лекарственных средств МЗ РФ - о значении теста растворения в контроле качества медицинских препаратов. В работе семинара приняли участие представители российских фармзаводов, ОТК и клиничко-диагностических лабораторий.

Фирма ЭЛНОВА Хандельсгезельшафт ГмбХ, Германия, поставляет оборудование, приборы и расходные материалы для фармацевтической промышленности и стала за последние годы надежным партнером производителей фармацевтической продукции России и стран СНГ. Одним из партнеров-поставщиков является фирма ЭРВЕКА ГмбХ Германия - производитель контрольно-аналитического и лабораторно-технологического оборудования. В начале нового тысячелетия настало время представить новое поколение установок для определения растворения твердых лекарственных форм. Это оборудование включает в себя новые модели - ДТ 600, ДТ 700, ДТ 800 и ДТ 900, а также их модификации, которые были представлены на состоявшейся с 21 по 27 мая с. г. во Франкфурте-на-Майне выставке АСНЕСА 2000. Чем же интересны, полезны и необходимы для потребителя приборы на растворение нового поколения от фирмы ЭРВЕКА?

Фирма ЭРВЕКА ГмбХ - признанный во всем мире лидер по разработке и выпуску приборов для контроля важ-

пуск в 1991г. прибора ДТ80. В начале девяностых годов данная модель была очень современной для своего времени. ДТ 80 - являлась первой установкой для определения растворимости, которая имела буквенно-цифровую клавиатуру, запоминающее устройство для хранения результатов анализов продукции, автоматическую регулировку по высоте автоматического проотборника лопастного или корзиночного типа в соответствии с Фармакопеями США и



Прибор для определения распадаемости ZT 62

Качество медицинских препаратов - наше общее дело

■ Норберт Петрушка, управляющий фирмой "Элнова"

нейших свойств лекарственных форм и лабораторного оборудования для изготовления медицинских препаратов в лабораторном масштабе. Приборы фирмы ЭРВЕКА ГмбХ используются в цеховых и центральных заводских лабораториях фармзаводов, в исследовательских и университетских лабораториях всего мира, а также в контрольных лабораториях системы здравоохранения. Это такие основные приборы, как приборы для контроля на растворение (ДТ), распадаемость (ЗТ), истираемость (ТА), прочность и геометрия (ТВН) твердых лекарственных форм (таблетки, капсулы и драже).



Полностью автоматический прибор для контроля веса, диаметра, толщины и прочности таблеток MULTICHECK

Особым вниманием руководства фирмы и ее разработчиков пользуются приборы для контроля растворения твердой формы, как одного из важнейших параметров готовой лекарственной формы, т.е. приборы серии ДТ. Основой современного поколения этих приборов стал вы-

Европы, а также температурные датчики для всех сосудов. Несколькими годами позже были представлены признающие к тому же семейству установки меньшего размера - ДТ 70 и ДТ 60.

В приборах новых серий ДТ 600, ДТ 700, ДТ 800, ДТ 900 решены многие острые проблемы и требования к качеству анализа, применены новые конструктивные особенности управления и автоматике, которые позволили избежать проблем, связанных с:

- испарением среды в ходе испытания;
- нагревательной системой;
- измерением температуры;
- калибровкой температурных датчиков;
- отбором проб;
- временем проведения очередной проверки правильности показаний прибора;
- необходимым проведением испытания установки на пригодность к эксплуатации - прямым или обратным отсчетом времени;
- с подсказками через диалоговое меню;
- количеством аналитических сосудов;
- водяной баней;
- центрированием сосудов;
- регулировкой лопастей, корзин и т.п. по высоте;
- отсутствием русского языка в меню.

Как же удается решать указанные задачи?

Проблема, связанная с испарением в 1999 году была решена путем нового типа крышек для сосудов, что позволило уменьшить скорость испарения при температуре 37 °С

до 1,5 % в сутки. Данный показатель в новых моделях с низким расположением головки и крышкой из специального материала достиг очень низкого процента и составляет в соответствии с требованиями Фармакопей США и Европы менее 0,5 % при 37 °С.

В новых установках фирма ЭРВЕКА использует внешнюю нагревательную систему собственного производства, которая помещена в отдельный корпус. Данный нагреватель размещается рядом с оборудованием, подключается через интерфейс, тип RS 232, регулировка осуществляется через программное меню, при точности нагревательной системы $\pm 0,2$ °С. Все новые модели имеют возможность индивидуального программирования предварительного подогрева на каждый день недели.

Новые установки в стандартной комплектации оснащаются внешним электронным температурным датчиком РТ 100, Конструкция крышки и специальный держатель позволяют датчику постоянно находиться внутри водяной бани. Фактическая температура индицируется на жидкокристаллическом дисплее и может быть распечатана на принтере.

Для калибровки датчика температуры потребителю достаточно войти в подменю "температура", после чего водяная баня будет автоматически нагреваться до 32; 37 и 40 °С. Показания температурного датчика РТ 100 будут документироваться в формате, включающем фактическую измеренную температуру, время и дату.

Все приборы нового поколения имеют специальные отверстия для отбора проб. Для уменьшения испарения данные отверстия закрыты резиновыми элементами. Также возможен автоматический отбор проб. Обеспечена автоматическая регулировка пробоотборных трубок по высоте.

Согласно требований ФСША / ЕФ проверка правильности показаний должна проводиться каждые шесть месяцев. Теперь периодичность проведения данной проверки может контролироваться с помощью самой установки. Данная возможность заложена в программном меню, как самостоятельные пиктограммы.

Параметры работы установки (перекос, число оборотов, центрирование ...) должно проводиться каждые шесть месяцев. Эти возможности также решает программное меню, так называемой "поддержки испытаний", с подтверждением пригодности к эксплуатации.

Теперь потребитель сам может определять из своих привычек, вести ему отсчет времени от нуля до предельного значения или от предельного значения до нуля. Для этого нужно в программе сделать свой выбор.

Все вопросы, которые могут возникнуть у потребителя до проведения анализа или в процессе анализа, могут быть решены с помощью диалогового меню "подсказки". Для ответа на поставленный вопрос достаточно нажать на клавишу "Информация".

Фирма ЭРВЕКА в настоящее время проявляет большую



Прибор для определения растворения DT 808 LH

гибкость в укомплектовании своих установок различным количеством аналитических сосудов. Сегодня потребитель может иметь несколько вариантов: 6 сосудов и 2 эталонных, 7 сосудов и 1 эталонный, 8 сосудов. Вскоре установка DT 700 будет укомплектована 12 и 14 сосудами и 1 эталонным или 7 сосудами в один ряд.

В модификациях новых установок с сосудами емкостью по 1000 мл. используются цельноформованные водяные бани из макролона. Они не могут протекать, а благодаря тому, что они имеют закругленные края, их легко чистить.

Центрирование сосудов сегодня осуществляется с помощью центровочного кольца из ПВХ, с использованием прижимных колец, которые не надо снимать при мойке (даже в моечной машине). Эта операция сегодня занимает считанные секунды.

Для регулировки корзинок и лопастей по высоте, при переходе от одного метода на другой используется один шток, и пользователю нужно только отвинтить лопасть и навинтить корзинку или наоборот, дополнительная регулировка не требуется.

Все новые установки для определения растворения имеют возможность использования двух языков: первый

английский, второй выбирает потребитель. Сегодня это включает и возможность русского языка, таким образом исполнились давние пожелания российских пользователей приборов фирмы ЭРВЕКА.

Все сказанное выше бесспорно доказывает, что фирма ЭРВЕКА ГмбХ Германия является действительно мировым лидером в разработке приборов для определения важнейших свойств контроля за готовыми лекарственными средствами.

Партнерство фирм ЭЛНОВА ГмбХ и ЭРВЕКА ГмбХ позволяет потребителю получить самое современное оборудование при удачном сочетании качества и цены, а также квалифицированные консультации при выборе того или иного прибора и сервисное обслуживание.

Мы надеемся, что данная информация полезна для специалистов, которые призваны обеспечивать контроль и качества выпускаемой медицинской продукции.



Полуавтоматическая система контроля на истираемость/ударопрочность TDR

ELNOVA

Представительство в Москве:
113114 Москва,
Шлюзовая наб., дом 6, стр.4/5
Тел.: (095) 238-19-38, 959-70-19
Факс: (095) 238-18-30
E-mail: Elnova@online.ru

ERWEKA

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРИЙ КОНТРОЛЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

■ Г. А. Мотина, к. т. н., ведущий научный сотрудник ГНЦА, Москва

Для осуществления контроля на вновь создаваемых или реконструируемых предприятиях по производству готовых лекарственных средств должны использоваться современные методы контроля, и лаборатории должны быть переоборудованы в соответствии с требованиями правил GMP, GLP, GCP, а также должны быть учтены международные требования ЕС, ВОЗ к ассоциации свободной торговли ЕАСТ.

На основании результатов обследования предприятий медицинской и фармацевтической промышленности можно сделать выводы о необходимости иметь на предприятиях, выпускающих готовые лекарственные средства, лаборатории трех основных типов: **химико-аналитическая лаборатория**, которая служит для проведения физико-химических и хроматографических анализов, реакций на подлинность лекарственного вещества, определения растворимости, определение механических частиц; **микробиологическая лаборатория** служит для проведения испытаний на стерильность, микробиологической чистоты и антимикробной активности; **биологическая лаборатория** служит для проведения испытаний биологической активности лекарственных растений и препаратов, определения их пирогенности и токсичности.

КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

При проведении анализов по контролю качества лекарственных средств аналитики выполняют операции сжигания, прокаливания, длительного нагревания, измельчения и просеивания, которые значительно ухудшают санитарно-гигиенические характеристики воздушной среды. В существующих аналитических лабораториях отечественной фармацевтической промышленности не только не обеспечиваются нормы классов помещений по чистоте воздушной среды, заложенной в GMP, но и просто не обеспечивается защита органов дыхания вытяжными шкафами. Площадь помещений для физико-химических анализов, вытяжных комнат, помещений для хроматографических анализов в несколько раз меньше, предусмотренных по нормам.

Как для обеспечения требований GMP, так и сохранения здоровья работающих, необходима коренная реконструкция помещения контрольно-аналитических лабораторий в соответствии с рекомендациями по рациональному составу и размерам площадей, набору оборудования и приборов в помещении лаборатории, которая позволит приблизить условия работы в лабораториях к требованиям GMP.

В США и государствах ЕС контрольно-аналитические лаборатории не только разрабатывают аналитические методики, устанавливают физические и физико-химические характеристики активного вещества, определяют полный профиль примесей и дают детальное описание испытаний препарата на чистоту, разрабатывают и представляют стандартные образцы, включая образцы сравнения для некоторых примесей, проводят фармацевтическое исследование, подтверждающие обоснованность избранных прописей, изучают биодоступность и стабильность образцов промышленных серий, составляют спецификацию качества исходных материалов, проводят калибровку, конт-

рольно-измерительной аппаратуры, устанавливают регламентацию очистки и санитарной обработки производственных помещений и оборудования.

ХИМИКО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

Должна обеспечивать анализ препаратов: **физико-химическими методами**, например, хроматографии (адсорбционной, распределительной, ионно-обменной, газовой, жидкостной); методами pH-метрии, потенциометрического титрования, электрофореза, фазовой растворимости, полярографии; **химическими методами** (реакции на подлинность, испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, растворимость, определение летучих веществ и воды, определение азота в органических соединениях, метод сжигания в колбе с кислородом, комплексонометрическое титрование, нитритометрия, определение кислотного числа, омыления, эфирного и йодного числа, определение окраски и прозрачности жидкостей); **физическими методами** (определение температуры плавления, затвердевания температурных пределов перегонки, плотности, содержания спирта в фармацевтических препаратах, показателя преломления, оптического угла вращения плоскости поляризации, белизны порошкообразных лекарственных сред, вязкости жидкости, спектроскопии, ядерного магнитного резонанса, радиоактивности, спектрофотометрии и фото калориметрии, флуориметрии и атомно-одсорбционной пламенной спектрометрии).

Комплектация контрольно-аналитической лаборатории для контроля качества выпускаемых по требованиям GMP, GLP, GCP препаратов должна соответствовать лекарственным формам препаратов.

Химико-аналитическая лаборатория, как правило, состоит из двух отделений (или секторов):

- технического контроля внешней приемки (анализ сырья);
- химического контроля за качеством и комплектностью готовой продукции.

Для нормального функционирования химико-аналитических лабораторий они должны иметь, кроме основного лабораторного помещения: препараторские, весовую, моющую, кладовую для хранения оперативного запаса легковоспламеняющихся жидкостей, бытовую комнату, душевую, гардероб, кабинет начальника лаборатории. Химико-аналитические лаборатории оснащаются общелабораторным оборудованием, таким как: весы аналитические, нагревательные приборы, шкафы и термостаты, холодильник и др. Расстановка мебели и площади комнат зависят от выпускаемой лекарственной формы препарата.

ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ

Основной задачей этой лаборатории является:

- предотвращение выпуска лекарственных средств, не соответствующих по нормам микробной загрязненности требованиям Государственной фармакопеи или ОСТ;
- разработка комплекса организационно-методических мероприятий, направленных на снижение микробной загрязненности;
- осуществление систематического контроля стерильности, выпускаемых лекарственных форм препаратов, чис-



тоты, стерильности и соответствия техническим условиям вспомогательных материалов (флаконов, ампул, пробок), стерильности рабочих помещений, одежды и рук работающих. Работы в микробиологической лаборатории проводятся по двум направлениям: селекция, т.е. изучение жизнедеятельности микроорганизмов (продуцентов и условий их культивирования), контроля активности микробиологических сред. Для проведения анализов микробиологической загрязненности (стерильности) лекарственных форм, препаратов и воздуха, поступающего в стерильные боксы, используются методы испытания на стерильность среди препаратов - методы прямого посева и мембранный фальтрации, методы контроля микробной загрязненности воздуха - аспирационно-инерционный метод, метод фальтрации, седиментационный метод.

Для определения антимикробной активности лекарственных форм препаратов (антибиотиков) используется метод диффузии в агар. Исходя из требований, указанных в методиках, наличия приборов и оборудования, используемых в них, необходимо также и меть эти приборы оборудование в составе этой лаборатории.

Микробиологическая лаборатория должна включать в себя следующие основные помещения: диагностическую (прием образцов исследуемых материалов и обработка результатов); лабораторные помещения для селекционных работ и контроля активности с боксом и предбоксом для проведения санитарно-микробиологических работ в асептических условиях; препаратную (мочную), термостатную камеру, качалочные, холодильные камеры, комнаты для хранения лабораторной посуды, автоклавные, средоварку и другие помещения.

Микробиологическая лаборатория должна иметь отдельный вход. В этой лаборатории важна взаимосвязь в направлении расположения помещений: диагностическая - посевная - термостатная - средоварка - автоклавная - мочная. Характер связей между технологическими процессами также влияет на расположение рабочих помещений. Автоклавная для стерилизации отработанных материалов должна быть приближена к помещениям исследования биоматериалов. Чистую автоклавную следует располагать смежно со средоваркой. Помещение приема инфицированного материала должно располагаться вблизи или смежно с посевной. Мочную целесообразно предусматривать в виде двух смежных помещений: "А" - грязная зона для мытья посуды, "Б" - чистая зона для хранения чистой посуды и передачи ее на стерилизацию.

В микробиологических лабораториях в холодильные камеры и боксы должен подаваться воздух, очищенный в системе подготовки, в том числе высокоэффективными фильтрами, соответствующими I - классу чистоты. Двери бокса должны быть откатными, углы бокса должны быть закруглены, а стены, облицованы кафелем. Конструкция потолка должна обеспечить равномерную подачу воздуха по всей его поверхности, закрытой высокоэффективными фильтрами, отсос воздуха оборудуется внизу. Для контроля активности (замер лунок) бактериальных препаратов следует предусмотреть отдельные помещения, примыкающие к лабораториям контроля активности, в них следует предусмотреть наличие вытяжки. В микробиологической лаборатории необходимо иметь следующее оборудование: микроскопы биологические, весы, сушильные шкафы, автоклавы, качалки (встряхивающие устройства) и т.д.

ОРГАНИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ

Эта лаборатория является самой специфической лабораторией, она призвана, путем постановки опытов на животных, контролировать медицинские препараты на содержание основного продукта, биологическую активность, токсичность.

После введения исследуемых препаратов в организм животных фиксируется эффект воздействия препарата на организм - изменение температуры тела, изменение концентрации сахара в крови, остановка сердца и т.д.

Изучение изменений, производимых лекарственным препаратом функций организма определяет фармакодинамика, конкретные результаты изучения всасывания, биодоступности лекарственного вещества в организме являются предметом фармакокинетики.

Токсикологические и фармакологические исследования должны определять и установить:

- пределы токсичности вещества;
- фармакологические свойства в количественной и качественной связи с применением, предусмотренным для человека.

Все результаты должны быть достоверными и обобщенными с применением математических и статистических методов. Основным Документом, регламентирующим работу этих лабораторий, является "Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств" GLP "Good Laboratory Practice". Биологическая лаборатория должна соответствовать современной биомодели по требованиям GLP.

GLP содержит более 12 требований к биологическим лабораториям, к административным, служебным, асептическим зонам, виварию и условиям содержания животных. Кроме того, в этом документе помещены основные требования к объему доклинических испытаний безопасности препарата.

Объем доклинических испытаний оценки безопасности по GLP зависит от принадлежности препарата к соответствующей категории, например оригинальный препарат, новый путь введения, новая лекарственная форма. Биологические методы контроля качества лекарственных средств, испытание на пролонгированное действие препаратов инсулина, испытание на пирогенность, испытание на содержание веществ гистаминоподобного действия, испытание на токсичность и пирогенность определяют размер и тип помещения, применяемые приборы и оборудование.

В биологической лаборатории должны быть предусмотрены основные помещения: административные помещения; помещение подготовки животных (виварий); помещение для подготовки испытуемых препаратов; помещения для наблюдения за животными; помещения для патологоанатомических исследований; помещения для обработки результатов; мочная, оборудованная приспособлениями для получения дистиллированной воды, сушильным шкафом для сушки посуды, устройством для дезинфекции, уборки, для стерилизации посуды и материалов; складские помещения для реактивов, посуды, приборов. Следует сводить до минимума возможность проникновения микроорганизмов в пределы вивария. Потенциальными путями спонтанного переноса инфекции являются: воздух, вода, оборудование, обслуживающий персонал, корм для животных и подстилки, неконтролируемые органические переносчики, такие как грызуны, летающие и ползающие членистоногие. В связи с вышеуказанными явлениями, было введено понятие SPF животных (Specific Pathogen Free) - свободные от специфических патогенных организмов. Для сохранения статуса SPF животных, виварии делаются барьерного типа. Минимальный риск микробиологической контаминации достигается путем оборудования Э-камерной системы раздевалок, где в первой персонал моется стерильной водой с использованием дезинфицирующего мыла, придерживаясь определенного плана мытья, затем вытираются стерильным полотенцем и в 3-ой комнате одевают стерилизованную, с помощью автоклавирования, защитную одежду. Также эффективна многослойная система самозакрывающихся дверей. Обычно биологическая лаборатория размещается совместно с виварием. Все оборудование необходимо разместить таким образом, чтобы обеспечить свободный доступ для его осмотра, технического обслуживания и безопасности работы.



ВЭЖХ-СИСТЕМЫ «СТАЙЕР» - НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- А.А. Приданцев, генеральный директор ЗАО «НПКФ Аквилон»
- И.А. Востров, руководитель отдела хроматографии
- Т.Д. Новикова, ведущий научный сотрудник, к.т.н.

Научно-производственная фирма «Аквилон» разрабатывает и производит современные ВЭЖХ-системы «Стайер», которые в настоящее время используются в аккредитованных Органах по контролю качества и сертификации лекарственных средств, Отделах контроля качества фармпредприятий, а также в лабораториях учреждений Минздрава и РАМН, успешно конкурируя с аналогичными приборами ведущих зарубежных и отечественных производителей.

По данным Института государственного контроля лекарственных средств НЦ ЭГКЛАС МЗ РФ, в последнее десятилетие на фармацевтическом рынке России сложилась устойчивая тенденция к появлению недоброкачественных и фальсифицированных субстанций и готовых лекарственных форм. Специалисты склонны связывать этот факт с резким снижением (более чем на 70%) выпуска отечественных субстанций. На смену отечественным пришли более дешевые импортные субстанции, ввозимые, как правило, либо из стран с низким уровнем производства, либо из стран, в которых действуют менее жесткие, по сравнению с Россией, показатели качества.

Органами государственного контроля качества лекарственных средств установлено, что доля брака поступивших на контроль субстанций составляет 15-18%. Отмечено также, что с ростом количества посреднических фирм увеличилась и номенклатура показателей брака. Если в 1994-95гг. субстанции браковались по единичным показателям, то в последние годы по их совокупности (до 6 показателей). Наиболее часто встречаются показатели, контроль которых в соответствии с требованиями фармакопей осуществляется методами ВЭЖХ («Подлинность», «Растворимость», «Примеси», «Количественное определение»).

За рубежом основная ответственность за качество используемой субстанции возложена на производителя лекарственных форм. Отечественные производители, закупая импортные субстанции, не в должной мере обеспокоены их качеством. Хо-

телось бы надеяться, что введение в действие Стандарта ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP), повысит ответственность отечественных производителей лекарств.

Правила GMP предусматривают, в частности, осуществление контроля качества на всех стадиях получения готовых лекарственных форм - от сырья до готового продукта. В этой связи безусловно приоритетным является оснащение контрольно-аналитических лабораторий фармпроизводств современным надежным ВЭЖХ-оборудованием. Высокоэффективная жидкостная хроматография занимает лидирующее положение среди современных методов контроля качества лекарственных средств. Высокая селективность и чувствительность метода ВЭЖХ, возможность неdestructивного анализа широкого спектра сложных органических смесей в сочетании с высокой воспроизводимостью полученных результатов делают данный метод наиболее предпочтительным для анализа практически всех классов лекарственных средств.

Для нужд фармацевтической отрасли и, в первую очередь, для контрольно-аналитических лабораторий фармпредприятий и Центров контроля качества лекарственных средств специалистами НПКФ «АКВИЛОН» разработаны и производятся **высокоэффективные хроматографические системы «СТАЙЕР»** нескольких модификаций. Для обеспечения конкурентоспособности приборов их производство осуществляется в международной кооперации с ведущими иностранными производителями данного класса оборудования.

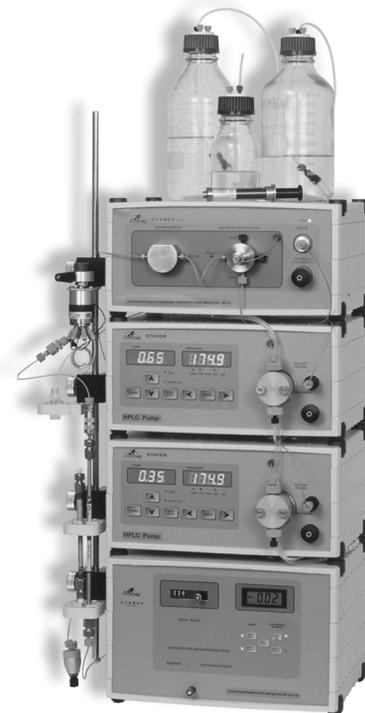
Модульная конструкция системы обеспечивает возможность любой комплектации оборудования в зависимости от характера аналитических задач. Соответствие оборудования международным стандартам позволяет использовать модули системы в составе большинства импортных ВЭЖХ-хроматографов. В настоящее время НПКФ «АКВИЛОН» производит несколько модификаций хроматографических систем «СТАЙЕР», предназначенных для анализа лекарственных препаратов, относящихся к различным классам органических соединений.

Изократические хроматографы «СТАЙЕР-UV/VIS» (со спектрофотометрическим детектором) и **«СТАЙЕР-FLUOR»** (с флуориметрическим детектором) могут быть использованы для анализа таких соединений, как бенздиазипины, феногизины, производные барбитуровой кислоты, анальгетики, салицилаты, антибиотики различных классов, стероиды, релаксанты, алкалоиды и пр.

При разработке методик разделения

сложных смесей часто возникают ситуации, когда невозможно подобрать условия удовлетворительного разделения всех компонентов в изократическом режиме. Для решения таких задач применяется вариант ВЭЖХ с переменным составом подвижной фазы - градиентное элюирование. Выпускаемый компанией «АКВИЛОН» **градиентный хроматограф «СТАЙЕР»** обеспечивает возможность формирования бинарного, трех- или четырехкомпонентного градиента состава подвижной на линии высокого давления. Кроме того, данная модификация позволяет осуществлять программирование профиля градиента как по концентрации, так и по суммарной скорости потока.

Наряду с указанными модификациями НПКФ «АКВИЛОН» производит **ионные хроматографы** с кондуктометрическим детектированием - **«СТАЙЕР-СД»**. Несмотря на отсутствие в фармакопейных статьях ионной хроматографии как метода анализа, возможны ситуации, когда ВЭЖХ-хроматограф данного типа может быть эффективно использован. В частности, если перед Вами возникает задача определения содержания в водных растворах минеральных анионов и катионов (фториды, хлориды, сульфаты, нитраты, фосфаты, литий, натрий, калий, магний, кальций), то для ее решения Вам потребуются лишь доукомплектовать имеющийся



Градиентный хроматограф «Стайер»

хроматограф «СТАЙЕР» кондуктометрическим детектором. Кроме того, ионный хроматограф может быть рекомендован для анализа электролитов биологических жидкостей при проведении клинических исследований.

Хроматографические системы «СТАЙЕР» работают практически с любыми типами и размерами ВЭЖХ-колонок, начиная от колонок типа minibog с внутренним диаметром 1 мм (за исключением градиентного элюирования) до полупрепаративных.

Прецизионные насосы высокого давления обеспечивают расход подвижной фазы в интервале от 0.01 до 9.99 мл/мин с давлением до 400 атм. Спектрофотометрические детекторы работают в диапазоне 190-600 нм (без смены лампы) с максимальной чувствительностью 0.005 ЕА на шкалу при стандартной аналитической кювете.

В базовую поставку включена стандартная система ввода образца-инжектор компании RHEODYNE (США), обеспечивающая высокую воспроизводимость объема вводимого образца. Следует отметить, что жидкостный тракт системы по желанию заказчика может быть выполнен как в металлическом, так и в полимерном варианте.

Особого внимания заслуживает система сбора, обработки и хранения хроматографической информации, включающая в себя программное обеспечение, отвечающее международным требованиям (GLP).

Хроматографические системы «СТАЙЕР» внесены в Государственный реестр средств измерений России. НПКФ «АКВИЛОН» осуществляет полный комплекс услуг, включающий в себя гарантийное и сервисное обслуживание, установку и наладку оборудования, обучение основам метода, а также работе с ВЭЖХ-инструментами.

При этом возможности разработчика в области приборного оснащения ВЭЖХ-оборудованием не ограничиваются базовой комплектацией системы. В зависимости от характера аналитических задач возможна доукомплектация системы необходимыми модулями и устройствами (детекторы, насосы, системы концентрирования и постколоночной дериватизации и пр.)

На сегодняшний день компания «АКВИЛОН» также предлагает широкий спектр расходных материалов и запасных частей для ВЭЖХ- и ГЖХ-систем, в том числе колонки, лампы, клапаны насосов ведущих мировых производителей, а также системы ввода образцов, различные уплотнения, коммуникации и пр.

Нам особенно приятно отметить, что по отзывам пользователей (Щелковский витаминный завод, Завод «Медрадиофармацевты» (Москва), Гематологический научный центр РАМН и др.) хроматографические системы «СТАЙЕР» обладают высокой стабильностью работы всех модулей и устройств, обеспечивающих необходимую воспроизводимость результатов; удобны в работе и обслуживании.

К настоящему времени хроматографы «Стайер» установлены в лабораториях региональных Центров контроля качества лекарственных средств (г.г. Пенза, Екатеринбург), медицинских институтов и фармпредприятий (в частности, ЗАО «Брынцалов А», кафедре фармакологии Рязанского мединститута, НИИ антибиотиков, г. Пенза и др.).

«Результаты испытаний хроматографических систем «СТАЙЕР» для определения фракционного состава лечебных препаратов альбумина в изократическом режиме показали весьма высокую воспроизводимость работы системы... Это позволяет проводить анализ малых объемов образцов (5-10 мкл) в концентрациях (1% по белку) с отклонениями в содержании фракции ±1%, что является достаточно высоким показателем для анализов данного типа, обычно находящегося на уровне ±3%... Принимая во внимание изложенное, рекомендуем данную систему в качестве базовой для учрежденной службы крови РФ...» Центральная лаборатория госконтроля и изучения качества препаратов крови, кровезаменителей и консервирующих растворов Гематологического Центра РАМН.

«Результаты испытаний хроматографической системы «СТАЙЕР» свидетельствуют о том, что система обладает высокой стабильностью поддержания рабочего расхода элюента, имеет малый уровень шума детекторов, удобна в обслуживании... Программное обеспечение представляет собой удачный компромисс между высокой универсальностью системы и ее доступностью... Очевидным преимуществом использования этой системы является тесная обратная связь с производителем оборудования, а также ценовая ниша, в которой находится стоимость системы.» ОТК Завода «МЕДРАДИОПРЕПАРАТ» Федерального Управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ.

Помимо хроматографического оборудования НПКФ «АКВИЛОН» производит современные электрохимические приборы: микропроцессорный рН-метр-иономер И-500 и вольтамперометрические анализаторы тяжелых металлов серии АКВ. Анализаторы АКВ-07МК и АКВ-07 с твердотельными электродами предназначены для количественного и качественного анализа различных объектов на содержание ионов тяжелых металлов (Cd, Pb, Zn, Cu, Hg, As, Ni, Se и др.) Предлагаемый программный комплекс «Polar 3.0» обеспечивает полную автоматизацию процедуры измерений и работу в режиме «Клиент-сервер».

Приборы И-500 и АКВ внесены в Государственный реестр средств измерений и успешно эксплуатируются в Центрах стандартизации и метрологии, ЦГСЭН и аккредитованных испытательных лабораториях.

Наряду с производственной деятельностью компания «АКВИЛОН» занимается комплексным оснащением контрольно-аналитических и производственных лабораторий фармпредприятий, предлагая широкий выбор аналитического оборудования, измерительной и общелабораторной техники.

Мы надеемся, что данная информация будет полезна для специалистов, призванных обеспечить высокий уровень качества и безопасности лекарственных средств, а ВЭЖХ-хроматографы «СТАЙЕР» займут достойное место в ваших лабораториях.



Изократический хроматограф «Стайер» UV/VIS

**117421 Москва, ул. Новаторов, 7 а, ЦФ РАН,
«НПКФ Аквилон»
Тел./факс: (095) 936-4350,
936-2074, 935-0218,
935-0219,
E-mail:
aquilon@photonics.ru**

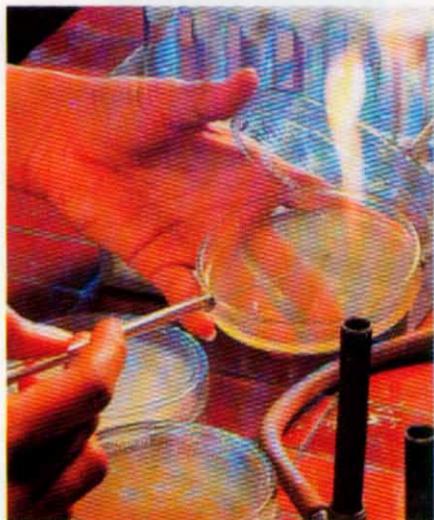
Пути повышения эффективности микробиологического контроля качества лекарственных средств

- О.В.Гунар, к.б.н., старший научный сотрудник,
- К.А. Каграманова, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института государственного контроля лекарственных средств НЦ ЭГКЛС МЗ РФ

В настоящее время в связи с внедрением в практику отечественной фармацевтической промышленности «Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» микробиологический контроль выходит на новый этап развития. В этот период должна завершиться подготовка предприятий отрасли к выпуску лекарственных средств (ЛС) в соответствии с правилами GMP. Отдел контроля качества (ОКК) не будет ограничиваться только лабораторными исследованиями, в его задачи будет входить обеспечение условий технологического процесса, соответствующих GMP, и принятие всех решений, касающихся качества продукции...

Обеспечение качества ЛС по микробиологическим показателям определяется входным контролем субстанций и вспомогательных материалов, санитарно-гигиеническим состоянием производственных помещений, оборудования и пр., причем методы испытания должны быть валидированы.

Методы фармацевтической микробиологии значительно отличаются



от физико-химических, где результаты, как правило, получаются с помощью валидированного оборудования и средств измерения. Результаты микробиологического анализа до некоторой степени субъективны, так как

главным образом зависят от квалификации персонала, который должен правильно учитывать и интерпретировать полученные данные при проведении испытаний. В отдельных случаях результаты анализа могут быть неадекватны истинному положению вещей. Например, имеющиеся в препарате микроорганизмы не всегда удается выявить в связи с наличием различных факторов:

- низкая остаточная влажность в таблетированных препаратах понижает жизнеспособность некоторых видов бактерий и грибов;
- наличие консервантов в жидких и мягких ЛС, как правило, оказывает antimicrobial действие, препятствующее выявлению микроорганизмов;

- опережающий рост сопутствующей микрофлоры затрудняет количественное определение микроорганизмов.

Для повышения эффективности контрольных исследований существуют различные пути.

Прежде всего, использование современных методов контроля качества применительно к конкретным лекарственным формам и видам микроорганизмов. Например, при испытании на микробиологическую чистоту определенное значение имеет подготовка образца для проведения исследования, особенно если речь идет о мягких ЛС, аэрозолях, пластырях и других современных лекарственных формах.

При количественном определении аэробных бактерий и грибов, характеризующихся ползучим ростом и тенденцией к слиянию колоний на агаризованной среде, целесообразно применение метода наиболее вероятных чисел в жидкой питательной среде, позволяющего получить достоверные, математически обработанные результаты.

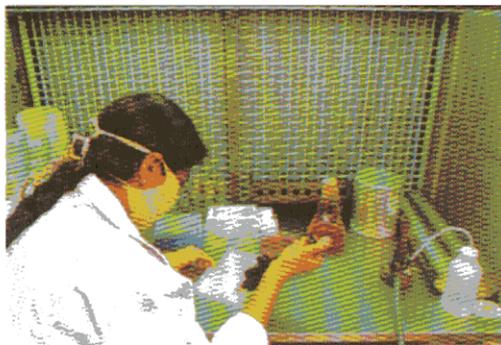


Использование сред предварительного обогащения приводит к восстановлению жизнедеятельности микробных клеток, поврежденных во время технологического процесса.

По мере развития фармацевтической микробиологии отдельные разделы и схемы бактериологического анализа подвергаются модификации как в отечественной, так и в зарубежных фармакопеях. Имеет место тенденция к углублению и расширению требований и методов контроля.

Наряду с использованием современных методов повышение эффективности контрольных исследований достигается за счет использования стандартных сухих питательных сред. Широко известны следующие зарубежные фирмы, выпускающие такие среды: «Difco» «BBL» (США); «Oxoid» (Великобритания), «Merk» (Германия), «Himedia» (Индия), и др.

В нашей стране за последнее время значительно вырос рынок сухих питательных сред для контроля микробной загрязненности. Среди выпускающих организаций выделяются следующие: ФГУП «Аллерген» (г. Ставрополь), ГНЦ прикладной микробиологии отделение «Питательные среды» (п. Оболенск Московской обл.), НПО «Питательные среды» (г. Махачкала) и др. Апробация сухих питательных сред отечественного производства в ИГКЛС и сравнение их с зарубежными аналогами показали, что ростовые свойства и показатели чувствительности отечественных питательных сред



находятся на требуемом уровне.

Номенклатура сухих питательных сред для контроля микробиологической чистоты на сегодняшний день составляет 15 наименований и является объектом постоянного Государственного контроля в ИГКЛС на тех же режимах, что и ЛС (экспериментальная апробация проекта нормативного документа, предварительный и выборочный контроль). Некоторые из них включены в Государственный реестр лекарственных средств.

Особое значение для повышения результативности контроля, как уже отмечалось выше, имеет уровень знаний и опыта конкретных исполнителей. В GMP предусмотрена специальная глава «Персонал» в которой указано, что организация и функционирование соответствующей системы контроля качества ЛС зависит от спе-

циалистов. Круг обязанностей любого из них не должен быть слишком обширным, чтобы исключить риск снижения качества контроля. Поэтому для четкой и своевременной работы необходимо достаточно количество квалифицированного персонала. При этом каждый сотрудник должен ясно понимать задачи своей работы и персональную ответственность, которая должна быть обязательно документирована.

Персонал на всех уровнях должен быть соответствующим образом обучен для выполнения своих обязанностей. В этой связи особую актуальность приобретает вопрос о комплексной системе профессиональной ориентации сотрудников микробиологической лаборатории.

Большую работу в этом направлении провела лаборатория микробиологии ИГКЛС совместно с предприятиями фармацевтической промышленности и региональными контрольно-аналитическими лабораториями. Исторически, начиная с 1973г., научно-практические семинары и конференции бактериологов ОТК химико-фармацевтических заводов, витаминных комбинатов и фармацевтических фабрик проходили на базе ГНИИСКЛС.

В последнее время проведением подобных семинаров (в основном

лекционных циклов) занимаются в Ассоциации инженеров по контролю микрзагрязнений (АСИНКОМ), Государственном научном Центре антибиотиков (ГНЦА), в Институте фармацевтического менеджмента и Департаменте Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России.

ИГКЛС НЦ ЭГКЛС МЗ РФ осуществляет постоянную консультационную работу и практическое обучение сотрудников лабораторий, занимающихся вопросами контроля и сертификации ЛС. Лаборатория микробиологии ИГКЛС, занимающаяся контролем качества ЛС в течение почти 30 лет, имеет разработки, позволяющие оценить профессиональный уровень и квалификацию специалистов аккредитованных лабораторий с целью определения технической компетентности.

Особенности современного этапа развития фармацевтического производства, связанные с введением отечественных GMP, требуют создания постоянно работающей школы для подготовки кадров микробиологов и регулярного повышения их квалификации.

Фотографии предоставлены индийской компанией HIMEDIA

HiMedia Laboratories Limited

Компания **ХАЙМЕДИА ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД** (Индия) – сертификаты ISO9002 и ISO9000 – предлагает по низким ценам высококачественную продукцию для предприятий фармацевтической промышленности, для организаций системы здравоохранения, санитарно-эпидемиологической службы, сертификационных центров, биотехнологических предприятий и научно-исследовательских институтов.

- Несколько тысяч наименований выпускаемой продукции для бактериологии и вирусологии.
- Экспорт более чем в 60 стран мира.

Более 300 видов продукции HiMedia Laboratories Ltd зарегистрировано в Министерстве здравоохранения РФ

ООО «ХайМедиа»: 103498 Москва, А/я 130. Тел./факс (095)276-92-14, :276-99-51, 536 43 00
E.mail – himedia@orc.ru; Website: www.geocities.com/himedia.rus

Филиал в С.-Петербурге: 196653 С.-Петербург, А/я 24. Тел/Ф- (812) 183-15 44



- Широкий ассортимент сухих диагностических и культуральных питательных сред
 - компоненты питательных сред (пептоны, триптоны, экстракты, гидролизаты и т.д.)
 - диски для определения чувствительности к антимикробным препаратам и дифференциации штаммов микроорганизмов
 - системы для забора проб воздуха и определения его микробной загрязненности
 - оборудование и расходные материалы для баклабораторий
 - химреактивы, красители, индикаторы и др. химические соединения



Организация деятельности ОКК фармацевтического производства

• Т. Г. Симонова, генеральный директор Испытательного центра лекарственных средств «Биотехнология», кандидат химических наук

На современном этапе значительно расширилось само понятие качества фармацевтического продукта. Ранее оно сводилось, в основном, к соответствию требованиям фармакопейных стандартов. В настоящее время можно дать более широкое определение этого понятия.

Качество – совокупность признаков, определяющих свойства готового продукта, его соответствие предназначенному применению и условиям изготовления, включенным в регистрационные материалы.

Только в этом случае можно полагать, что изготовленная лекарственная форма будет обладать ожидаемым терапевтическим или профилактическим эффектом, записанным в инструкции по применению.



Десять основных принципов GMP

1. Все инструкции, методы, операции, нормативы и др. должны быть прописаны
2. Все прописанные инструкции, методы, операции нормативы и др. должны выполняться
3. Выполняемая работа должна быть соответствующим образом зарегистрирована
4. Должно быть доказано, что все прописанные инструкции, методы, операции и др. соответствуют своему назначению
5. Используемое помещение, оборудование, установки и приборы должны максимально соответствовать выполняемым задачам
6. Используемое помещение, оборудование, установки и приборы должны правильно эксплуатироваться и обслуживаться
7. Используемое помещение, оборудование, установки и приборы должны содержаться в чистоте
8. Персонал должен быть компетентным (в результате образования, тренировки, опыта)
9. Качество должно контролироваться на всех этапах
10. Необходимо готовить и контролировать персонал для выполнения всего вышеизложенного.

Качество должно контролироваться на всех этапах через

ОКК	Подразделение обеспечения качества	Контроль качества в целом
-----	------------------------------------	---------------------------

Итак, определив само понятие КАЧЕСТВО, мы подходим к определению еще одного необходимого элемента общей системы обеспечения качества, а именно контроля качества продукции.

Контроль качества – часть GMP, связанная с отбором проб и проведением испытаний, а также с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что необходимые испытания проведены и что сырье и материалы не разрешены для использования, а продукция не разрешена для продажи до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

Система контроля качества (объекты контроля, контрольные процедуры, техническое оснащение и др.) являются неотъемлемой частью производственного процесса.

Контроль качества не ограничивается только лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений о качестве продукции. Конечный результат контроля качества сводится к отделению плохой части продукции от хорошей.

Каждое фармацевтическое предприятие должно иметь отдел контроля качества, который является самостоятельным и независимым подразделением.

Независимость контроля качества от производства считается основным принципом

В соответствии с ОСТ 42-510-98, в котором содержатся национальные правила, к ОКК фармацевтических предприятий предъявляются следующие требования:

Основные требования, предъявляемые к ОКК:

- наличие обученного персонала, современного лабораторного оборудования, контрольно-измерительных приборов, реактивов, утвержденной нормативной документации, необходимых инструкций по отбору проб и испытаниям исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовой продукции;
- проведение отбора проб исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и гото-

вой продукции в соответствии с утвержденными инструкциями;

- осуществление контроля исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов по нормативной документации, а также с учетом дополнительных требований, выдвигаемых спецификой конкретного производства;

- осуществление контроля за соответствием исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов установленным требованиям при передаче из склада в производство, из цеха в цех и/или на склад;

- валидация методов проведения анализов;

- осуществление контроля качества готового продукта. Оценка продукции включает обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку любых отклонений от производственных процедур. Ни одна серия готовой продукции не может быть реализована для продажи или поставки прежде, чем будет удостоверено ее соответствие всем требованиям регистрационного досье;

- наблюдение за стабильностью препаратов при хранении в течение одного года после окончания сроков годности, но не менее трех лет;

- участие в организации и проведении внутрипроизводственного контроля (совместно с цеховыми лабораториями);

- регистрация всех проведенных во время изготовления серии готового продукта анализов и результатов, в том числе результатов проведения постадийного контроля. Любое отклонение должно быть зарегистрировано и проанализировано;

- хранение достаточного количества образцов исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и готовой продукции. Готовая продукция должна храниться в окончательной упаковке;

- хранение паспортов на изготовленные серии продукции, протоколов анализов исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, копии результатов постадийного контроля в течение одного года после окончания сроков годности готового продукта, но не менее трех лет.

Кроме того, в обязанности ОКК входит валидация и проведение всех методик по контролю качества, оценка, поддержание и хранение стандартных образцов субстанций, обеспечение правильной маркировки тары с сырьем и материалами и упаковок с препаратами, участие в исследовании рекламаций, участие в контроле окружающей среды и др. Все эти работы должны осуществляться в соответствии с письменными инструк-

циями и протоколироваться (т.е. записываться).

ОКК должен находиться под руководством лица, имеющего соответствующую квалификацию и опыт, в распоряжении которого находится одна или несколько контрольных лабораторий в зависимости от профиля предприятия.

Основные обязанности руководителя ОКК:

- одобрять или отклонять исходное сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

- оценивать производственную документацию на серию готового продукта (операционные листы, маршрутные карты, отчеты о серии и др.);

- обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

- обеспечение составления и утверждение инструкций по отбору проб, проведению анализов, по оценке и контролю условий производства и других документов, непосредственно связанных с качеством готовой продукции;

- контролировать состояние помещений отдела, оборудования, контрольно-измерительных приборов и их техническое обслуживание;

- обеспечивать проведение валидации методик, калибровку и поверку оборудования;

- обеспечивать проведение требуемого первичного и последующего обучения персонала ОКК с учетом конкретных условий

Кроме того, у руководителя ОКК и руководителя производства есть ряд совместных обязанностей, имеющих непосредственное отношение к качеству.

Общие обязанности руководителей производства и ОКК:

- контроль за соблюдением требований GMP;

- составление и утверждение технологических регламентов и другой производственной документации;

- контроль за соблюдением на производстве санитарно-гигиенических требований;

- утверждение поставщиков исходного сырья и материалов;

- контроль за условиями хранения исходного сырья, материалов и продукции;

- проведение самоинспекции

Для того, чтобы выполнять свои непосредственные задачи, ОКК должен располагаться в соответствующих помещениях, иметь необходимое

оборудование и квалифицированный персонал.

Далее рассмотрим **основные требования к помещениям, оборудованию и персоналу ОКК.**

Как правило, лаборатории ОКК должны быть отделены от производственных участков. Это особенно важно для микробиологических, биологических и радиоизотопных лабораторий, которые также должны быть отделены друг от друга. Помещения должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать операциям, осуществляемым в них.

Основные факторы, которые учитывают при проектировании помещений

1. Анализируемые лекарственные формы

2. Разрабатываемые методы анализа

3. Необходимость в помещениях для выполнения специализированных анализов (мбч, стерильность, пирогенность, токсичность и др.)

4. Необходимость в помещениях для содержания животных, зонах обработки животных, хранения кормов и др.

Размеры помещений зависят от потребностей в обычных и специализированных лабораториях, а также от числа настольных и напольных приборов, количества сотрудников и количества письменных столов. В любом случае они должны быть достаточно просторными, чтобы избежать путаницы и перекрестной контаминации, устранить риск повреждений или возникновения опасных ситуаций, обеспечить сотрудникам свободу перемещений и точность действий. При размещении оборудования целесообразно использовать свободные пространства у стен, а также центральные свободные пространства. При этом следует принимать во внимание, что столы для весов устанавливаются в местах минимальной вибрации, отсутствия сквозняков и прямого света, столы, на которых выполняются анализы, должны иметь максимальное естественное освещение, аналитические столы должны быть отделены от стен проходом шириной не менее 0,5 м для обслуживания приборов. Помещения должны иметь гладкие внутренние поверхности, сделанные из непляющихся, легко моющихся, негорючих материалов, устойчивых к действию дезинфицирующих средств, напр., для отделки стен может использоваться кафель, специальная плитка без пор и блеска, эпоксидные легко моющиеся краски, потолки должны быть глад-

кие, покрытые краской, без плиток.

Окружающая среда, в условиях которой проводятся испытания, не должна отрицательно влиять на результаты и искажать требуемую точность измерений. Помещения должны быть защищены от таких факторов, как повышенная температура, пыль, влажность, пар, шум, вибрация и др., т.е. должны соответствовать требованиям применяемых методик анализов, санитарным нормам и пра-

ти, такие как шкафы для огнеопасных продуктов, души и приспособления для промывания глаз при чрезвычайных обстоятельствах.

Помимо помещений для выполнения анализов должны быть предусмотрены помещения для хранения архивных образцов, зона стабильности, помещения для хранения документации и др. Напр., ОКК может иметь следующее расположение участков.

Рекомендуемая схема частоты промывки помещений ОКК

	Полы	Стены	Окна	Потолки
В процессе работы	ежедневно	1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в месяц
В период отсутствия испытаний	1 раз в неделю	1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в квартал

Ежедневный отчет об уборке помещений

Помещение	Пол	Стены	Окна	Потолки	Подпись отв. лица
Аналитическая лаб. -весовая -реактивы Лаб. физ.-хим. анализов Микробиологич. лаб. Участок стабильности Участок для хранения образцов Кабинеты Архивы					

вилам, требованиям безопасности труда и охраны окружающей среды. В помещениях должно быть хорошее освещение, как естественное, так и искусственное (500-700 лк), герметичные светильники. Необходимо измерять и регистрировать температуру и влажность.

В идеальном случае помещения ОКК должны отвечать следующим требованиям:

- отсутствие открывающихся окон
- кондиционированный воздух (15 обновлений в час)
- фильтрованный воздух (5 мкм)
- наличие вытяжных шкафов
- наличие водопроводной воды, электричества, сливов

Мебель должна быть изготовлена из качественных негорючих материалов, устойчивых к химическим и механическим воздействиям. Обычно это крашеная огнестойкая древесина или слоеный пластик.

В помещениях должны быть предусмотрены устройства безопаснос-

Типовое расположение участков ОКК

1. Аналитическая лаборатория
 - весовая
 - помещение для хранения реактивов
2. Лаборатория (участок) физико-химических анализов (спектрофотометры, хроматографы и др.)
3. Микробиологическая лаборатория
4. Участок стабильности (без кондиционированного воздуха)
5. Участок для хранения арбитражных образцов (без кондиционированного воздуха)
6. Помещения для кабинетов и архивов

Примерная схема лаборатории контроля качества

Помещения ОКК должны содержаться в чистоте. Должна быть инструкция по уборке помещений. При этом, если специфика производства не требует иного, за основу можно взять рекомендуемую частоту мытья.

Данные по уборке должны регистрироваться, напр., в форме ежедневного отчета об уборке, который можно представить в форме следующей таблицы.

Доступ во все зоны испытаний должен контролироваться. Должны быть определены условия допуска лиц, не относящихся к персоналу лаборатории, в помещения для проведения анализов. Следует иметь в виду, что учитывая характер проводимой работы, доступ в определенные зоны лаборатории может быть ограничен. Это может быть связано, напр., с требованиями безопасности, конфиденциальности, чувствительности к контаминации и др. причинами, которые определяет каждое предприятие для себя.

Оборудование ОКК

ОКК должен быть оснащен полным набором необходимого оборудования и контрольно-измерительных приборов. Характеристики оборудования и средств измерения должны соответствовать выполняемым задачам и требованиям нормативных документов на методы анализа.

Приборы и оборудование должны размещаться на лабораторных столах, оборудованных всем необходимым, напр.:

- дистиллированная вода
- водопроводная вода
- электричество
- слив
- сжатый воздух
- вакуум

Место установки приборов должно отвечать следующим требованиям:

- отсутствие вибраций
- отсутствие прямых солнечных лучей
- отсутствие резкой смены температуры
 - не вблизи отопления
 - отсутствие сквозняков
 - приборы должны быть отделены друг от друга

Каждая единица оборудования должна иметь регистрационную карточку, содержащую следующие сведения:

- наименование
- изготовитель, марка, заводской и инвентарный номер
- дата изготовления, дата получения и дата ввода в эксплуатацию
- состояние на момент получения (напр., новое, б/у, после ремонта)
- данные о ремонте и обслуживании
- описание всех повреждений или отказов, переделок или ремонта
- данные о калибровке, поверке

Весы и другие измерительные приборы должны подвергаться калибровке и поверке в соответствии с утвержденными графиками.

Калибровка – комплекс операций, которые определяют при определенных условиях отношение между показаниями

прибора, измерительной системы или значениями какого-либо реального измерения и соответствующими известными эталонными значениями.

Правила GMP требуют проведения калибровки приборов для того, чтобы приборы работали правильно и все анализы выполнялись одинаково. Можно сгруппировать следующие характеристики калибровки приборов.

Характеристики калибровки приборов

1. Цель
 - проверить все рабочие параметры прибора
2. Предмет – приборы, предназначенные для контроля качества
 - стекло (пипетки, пробирки, бюретки и др.)
 - обычное оборудование (мешалки, печи, термометры, весы и др.)
 - точные приборы (спектрофотометры, колориметры, рН-метры и др.)
3. Исследуемые параметры
 - зависят от прибора (напр., макс. поглощения, рН, температура и др.)
4. Проведение калибровки
 - получение исследуемых параметров прибора «как получается»
 - сравнение полученных данных со стандартными (стандарты или откалиброванные приборы)
 - записать среднее отклонение
 - оценить калибровку на основе этого отклонения

5. Допуски – следует установить допуски для среднего отклонения на основе
 - нормативных документов
 - нормативов, установленных самим предприятием, в зависимости от требований к качеству

Калибровка каждого прибора должна осуществляться в соответствии с утвержденными инструкциями

Данные о калибровке целесообразно заносить в соответствующие карты калибровки на каждый прибор. Напр., карта калибровки может иметь следующий вид.

Карта калибровки (наименование и марка прибора)

Дата
Калибровка
Стандарт
Подпись исполнителя
Подпись отв. лица

Кроме того, в ОКК должны быть инструкции или стандартные операционные процедуры по эксплуатации каждой единицы оборудования.

Неисправное оборудование должно быть удалено из помещений ОКК или, в крайнем случае, отделено от остального оборудования и четко промаркировано.

Помимо оборудования и контрольно-

измерительных приборов, в лаборатории должны быть необходимые реактивы, которые можно подразделить на следующие виды:

1. Реактивы, полученные от поставщика («так как есть»)

- должны быть хорошего качества
- должны иметь установленный процент примесей
- должны иметь установленный срок годности (если требуется)
- должны иметь этикетку со всеми данными

2. Стандартные образцы

- должны быть хорошего качества, известного состава и соответствовать действующей нормативной документации
- должны иметь известный состав примесей
- должны иметь этикетку со всеми данными

Следует вести ведомость учета запасов этих реактивов и при их хранении соблюдать требуемые условия хранения и необходимые меры предосторожности.

Кроме того, в лаборатории обычно бывают реактивы и растворы, которые изготовлены на месте. Их приготовление должно проводиться согласно утвержденным прописям и нормам, в журнале необходимо регистрировать их приготовление и расход. Они должны быть снабжены этикеткой со всеми данными. Периодически должен проверяться срок годности.

Персонал ОКК

В ОКК должно быть необходимое количество персонала, обеспечивающего проведение отбора проб, входного контроля и контроля готовой продукции. Специалисты должны иметь профессиональную подготовку и необходимую квалификацию для проведения анализов. Для каждого специалиста должна быть должностная инструкция, устанавливающая его функции, обязанности, права, ответственность, требования к образованию в начале и в течение дальнейшей работы. Каждый сотрудник должен пройти курс обучения основам Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств и выполняемой работе, а также проходить переподготовку по общим и специальным вопросам. Обучение должно проводиться в соответствии с утвержденной программой. Обучение может проводиться на самом предприятии и за его пределами, напр., конференции, курсы, посещения других предприятий и пр. Необходимо регистрировать и архивировать всю документацию по подготовке персонала.

Выполнение контроля качества

Должным образом подготовленный персонал в соответствующем образом оборудованных помещениях должен выполнять свою основную функцию, а именно

выполнение контроля качества, т.е. проводить:

- отбор проб
- входной контроль сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, промежуточной, нерасфасованной продукции
- контроль готовой продукции
- контроль стабильности

Отбор проб

Отбор проб является неотъемлемой частью системы контроля качества и одной из важнейших задач ОКК. На основании пробы (выборки), которая представляет собой лишь небольшую часть серии, делается заключение о качестве данной серии. В связи с этим пробы должны быть репрезентативны, т.к. заключения по отношению ко всей серии не могут основываться на анализах, сделанных на недостаточных выборках.

Отбор проб производится в соответствии с утвержденными инструкциями на каждое наименование. В инструкциях по отбору проб сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и готовой продукции должны быть отражены:

1. Метод отбора пробы

- используемое оборудование
- количество пробы
- тара для пробы (тип и состояние)
- распределение пробы (контроль, архив и др.)
- меры предосторожности (особенно при отборе стерильных и вредных веществ)

2. Условия хранения образца

3. Метод очистки и хранения оборудования для отбора

4. Регистрация данных

- лабораторные журналы
- регистрационный журнал архивных образцов
- регистрационный журнал образцов для наблюдения за стабильностью
- этикетирование

Тара для отбора проб должна быть снабжена этикеткой с указанием содержания, номера серии, даты отбора, емкости из которой проведен отбор, подпись контролеров, отбирающих пробы.

Отбор проб сырья должен проводиться в специальном помещении с соблюдением условий, исключающих дополнительное загрязнение сырья или другое снижение качества. Перед отбором пробы сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов производится внешний осмотр, определяется правильность маркировки, правильность оформления сопроводительной документации, удостоверяющей качество и комплектность, а также соответствие тары и упаковки требованиям НД и договоров на поставку. При от-

сутствии сопроводительной документации, удостоверяющей качество и комплектность, может быть произведена приемка и входной контроль, но должен быть составлен акт представителями склада и ОТК о фактическом наличии документов.

При отборе проб сырья идентичность всей серии может быть гарантирована только тогда, когда пробы берутся из всех емкостей и анализируются каждая проба. Однако допустимо отбирать пробы только из части емкостей, если известны следующие аспекты:

- правильное понимание и соблюдение производителем и поставщиком правил GMP

- надлежащая система обеспечения качества у производителя

- условия производства, при которых данное сырье производят и контролируют

- выполнение поставщиком требований к качеству, предъявляемых производителем

Такой подход к отбору проб применим, если исходное сырье поступает, напр., от одного известного производителя.

Перед отбором проб готовой продукции контролер ОТК проверяет качество упаковки и маркировки, внешний вид, наличие инструкций.

По результатам отбора составляется Акт отбора проб, который содержит наименование продукции, номер и объем серии, единицы измерения, дату изготовления и количество или массу отобранных образцов.

Персонал, который отбирает пробы должен пройти обучение, которое включает:

- методики (инструкции) по отбору
- технические приемы и оборудование для отбора

- риск перекрестной контаминации
- меры предосторожности
- важность визуального осмотра внешнего вида сырья, материалов, тары, этикеток и др.

- важность протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств

Оборудование для отбора следует очищать и стерилизовать до и после использования и хранить отдельно от основного оборудования

Количество пробы должно быть достаточным для выполнения 2 анализов, а также для проведения арбитражных испытаний и наблюдением за стабильностью в процессе хранения.

Арбитражные выборки должны храниться в специально отведенных помещениях, обеспечивающих сохранность продукции в условиях, предусмотренных нормативной документацией. Сведения об арбитражных образцах должны быть занесены в Журнал хранения и учета арбитражных образцов.

Образцы каждой серии готового продукта в окончательной упаковке должны храниться в течение одного года после окончания срока годности, но не менее 3 лет.

Активные ингредиенты хранятся в течение 1 года после окончания срока годности лекформы, в состав которой они входят, но не менее 3 лет. Вспомогательные и упаковочные материалы хранят минимум 3 года.

Входной контроль исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов

Входной контроль – это контроль исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, промежуточных продуктов, поступивших от поставщика на предприятие для дальнейшего использования в производстве.

Основные задачи входного контроля:

- установление соответствия качества продукции требованиям нормативной документации и договорам на поставку

- сокращение расходов, связанных с производством брака из-за поступления некачественного сырья

- накопление данных о фактическом уровне качества сырья, которые используются при выборе поставщика

- своевременное получение данных для возможности оформления рекламаций на некачественную продукцию.

На каждом фармацевтическом предприятии должен быть разработан и утвержден Перечень сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, промежуточной продукции, подлежащей входному контролю.

Представители ОКК после получения извещения о поступлении на предприятие продукции, подлежащей входному контролю, осуществляют внешний осмотр поступившей продукции и отбор проб в соответствии с требованиями, изложенными выше. Продукция, от которой отобраны пробы, снабжается этикеткой, в которой указывают дату отбора, количество отобранной пробы, фамилии контролеров, отбиравших пробы, и помещается на карантинное хранение и не может быть использована в производстве до получения результатов контроля. Одна часть отобранной пробы подвергается испытаниям, вторая остается на хранении в качестве арбитражного образца. При этом делаются соответствующие записи в Журнале входного контроля сырья (первичных упаковочных материалов, вторичных упаковочных материалов, маркировочных материалов) и Журнале учета и хранения арбитражных образцов.

После проведения испытаний делается пометка в Уведомлении о получении

продукции, разрешающая или запрещающая ее использование в производстве, результаты испытаний заносятся в Журнал входного контроля и оформляется Протокол анализа.

Входной контроль проводится в соответствии с разработанными и утвержденными на предприятии инструкциями по отбору проб и проведению соответствующего входного контроля. Инструкции по проведению входного контроля должны содержать требования к качеству в соответствии с действующей нормативной документацией, а также дополнительные требования с учетом специфики производства.

Контроль процесса производства

ОКК периодически должен принимать участие в постадийном контроле производства наряду с цеховой лабораторией. Постадийный контроль проводится в соответствии с действующими регламентами и инструкциями, в которых должен быть определен и прописан весь контроль в процессе производства. Периодичность контроля ОКК определяется руководством предприятия и начальником ОКК.

В ходе внутрипроизводственного контроля проверяется:

- наличие необходимых сопроводительных документов в цехе

- соответствие сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов требованиям нормативной документации

- санитарное состояние цехов, технологической одежды, рабочих мест, оборудования

- соблюдение режимов в ходе выполнения технологических операций (т.е. все контрольные точки, внесенные в регламент).

Результаты контроля должны быть занесены в журнал внутрипроизводственного контроля, операционные листы или маршрутные карты. Эти данные обязательно должны содержаться в документальном досье на серию.

При обнаружении нарушений должны быть выявлены и ликвидированы причины, их вызвавшие. Любые нарушения и принятые меры должны быть документально зарегистрированы и содержаться в досье на серию.

Контроль качества готовой продукции и наблюдение за стабильностью

Готовая продукция предъявляется ОКК цехом-изготовителем промаркированной и упакованной посериально одновременно с уведомлением.

Отбор проб проводят контролеры ОКК. При этом первым этапом приемки готовой продукции является визуальный осмотр внешнего вида, качества упаковки и маркировки, наличие листов-вкладышей и

инструкций по применению. Результаты этой проверки заносятся в Журнал регистрации результатов проверки упаковки, маркировки и внешнего вида готовой продукции. При отрицательных результатах проверки продукция возвращается в цех на доработку. При положительных результатах отбирается проба в соответствии с правилами, изложенными выше. Продукция, от которой отобраны пробы, снабжается этикеткой с указанием даты отбора, количества отобранной пробы, фамилии контролера, и изолируется в карантинной зоне до получения результатов контроля.

Отобранная проба разделяется на две части. Одна часть хранится в качестве арбитражного образца в условиях, рассмотренных выше. Вторая направляется на анализ. В случае, если данная серия складывается на хранение с целью наблюдения за стабильностью, выборка делится на три части. До получения результатов анализа остальная продукция серии изолируется в так называемой карантинной зоне.

Продукция подвергается контролю по всем показателям действующей нормативной документации в соответствии с утвержденными инструкциями. Результаты анализов считают положительными, если они соответствуют всем требованиям, заложенным в нормативной документации. Результаты анализов заносятся в журнал контроля готовой продукции, который ведется отдельно на каждое наименование. На основании полученных результатов и оценки производственного досье на серию оформляется паспорт или сертификат на серию. Паспорт служит основанием для перемещения всей серии продукции с карантинной зоны на склад.

Продукцию, которая не выдержала испытаний и имеющая дефекты, которые не влияют на ее свойства и которые можно устранить, напр., сортировкой, возвращают в цех на доработку. После устранения дефектов продукция повторно предъявляется ОКК с извещением, на котором написано «повторно». Решение о возможности третьего предъявления продукции на приемо-сдаточные испытания принимает только руководитель предприятия по предложению начальника ОКК.

Если дефекты устранить невозможно, то продукцию изолируют в отдельном помещении и опечатывают печатью ОКК до разбраковки, переработки или уничтожения, решение о которых принимает руководитель предприятия с согласия начальника ОКК.

Уничтожение забракованной продукции производится в присутствии контролера ОКК в 10-дневный срок с даты принятия решения и оформляется актом. ОКК ведет учет забракованной продукции в журнале. ОКК принимает участие в рассмотрении рекламаций на продукцию и ведет их учет.

ОКК должен вести наблюдение за стабильностью готовых лекарственных форм и, при необходимости, исходного сырья и промежуточной продукции.

Должна быть разработана программа наблюдения за стабильностью, которая включает:

- полное описание лекарственной формы
- положение о включении достаточно количества серий
- схему испытаний
- параметры испытаний и методы
- обеспечение специальных условий хранения
- обобщение всех полученных данных, включая оценку и заключение

Образцы должны храниться посериально в окончательной упаковке в специальном помещении, гидротермические условия которого должны соответствовать требованиям нормативной документации. В помещении необходимо измерять и регистрировать температуру и влажность. Контрольно-измерительные приборы должны быть установлены в центре помещения на высоте 1,5 м от пола и удалены от нагревательных приборов не менее, чем на 2 метра. В тех случаях, когда материал упаковки прозрачен и не предохраняет лекарство от воздействия света, рекомендуется один раз в неделю замерять освещенность (три раза за день в 10, 12 и 16 часов)

Перед закладкой на хранение все лекарственные формы подвергают полной проверке по всем показателям нормативной документации. При последующих проверках показатели, которые не могут измениться во время хранения, не проверяют. Полный контроль проводят, если обнаружены признаки порчи препарата или при подготовке материалов по продлению срока годности.

Все упомянутые выше виды контроля представляют собой проведение тех или иных анализов, при выполнении которых применяются аналитические методики. Кратко остановимся на таком существенном моменте, как **валидация аналитических методик**.

Аналитическая методика описывает способ выполнения анализа. Она должна подробно описывать все этапы, необходимые для выполнения каждого анализа. Описание может включать подготовку образцов, стандартных образцов, реактивов, использование прибора, построение калибровочных кривых и многое другое.

В основных требованиях, предъявляемых к ОКК, обозначен пункт – валидация методов анализа. **Цель валидации – подтвердить обоснованность выбора метода для определения показателей и норм качества фармацевтической продукции по каждому разделу НД, гарантировать, что выбранная методика бу-**

дет давать воспроизводимые и достоверные результаты, соответствующие поставленной задаче.

Все виды контроля, осуществляемые на всех стадиях производства препарата, проводятся в соответствии с той или иной утвержденной и действующей нормативной документацией. Действительно аналитический контроль необходим, чтобы гарантировать эффективность и безопасность лекарственного препарата на протяжении всего срока годности, включая хранение, распределение и использование. В идеале такой контроль должен проводиться в соответствии со стандартами качества, аналитические методики которого разработаны и валидированы в процессе разработки препарата. Ведь после завершения процесса изучения и разработки препарата, проводимого в соответствии с требованиями GLP и GCP, его качество будет оцениваться только на основании этого стандарта качества, т.е. это единственный официальный документ, устанавливающий требования к препарату в сети распределения. В настоящее время фармацевтические предприятия в соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» разрабатывают Фармакопейные статьи предприятий (ФСП), содержащие перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства, выпускаемого конкретным производителем. При разработке любой методики, включаемой в ФСП или в другой, используемый на предприятии документ и содержащий методы контроля, необходимо:

1. Обосновать выбор предлагаемой методики анализа в сравнении с другими возможными подходами.

Т.е. необходимо привести научное обоснование ее применения или, если методика предлагается взамен существующей, то привести сравнительные данные.

2. Детально описать методику, чтобы должным образом обученный персонал мог ее надежно воспроизвести.

Напр., должны быть подробно или в виде ссылок описаны используемые реактивы и стандартные образцы, приведены полные формулы для вычисления результатов, определены все обозначения.

3. Привести данные валидации.

Каждая аналитическая характеристика, которая применима к данной методике, должна быть обсуждена и подкреплена экспериментальными данными. Если данные получены с использованием установленных фармакопейных методов, необходимость представления данных валидации может быть значительно меньшей, однако необходимо подтвердить, что фармакопейная методика подходит для анализа конкретной лекарственной формы.

Основные характеристики аналитических методик

1. Правильность.

Т.е. близость получаемых результатов к истинному значению. Например, при количественном определении лекарственного вещества правильность может быть установлена при использовании стандарта известной степени чистоты или путем сравнения результатов с результатами, полученными другой методикой, правильность которой установлена. При количественном определении вещества в лекарственной форме правильность может быть установлена посредством анализа модельных смесей, которые должны содержать все компоненты, включая анализируемые. Также должны быть проанализированы смеси, содержащие определяемое вещество примерно на 10% выше и ниже. Правильность может быть также установлена путем сравнения результатов с таковыми, полученными при помощи альтернативной валидированной методики. Правильность должна быть оценена на основе не менее 9 определений на минимум 3 уровнях концентраций в пределах аналитической области (напр., три повторности для трех концентраций)

2. Точность.

Степень разброса результатов для серии измерений, проведенных на разных пробах одного и того же образца. Точность измеряется отклонением отдельных результатов от среднего значения и выражается, как стандартное отклонение или как коэффициент отклонения для серии измерений. Точность следует изучать, используя однородные подлинные образцы. Если невозможно получить однородный образец, то может быть исследован искусственно приготовленный.

Частными случаями точности являются сходимость и воспроизводимость методики

2.1. Сходимость

Сходимость характеризует точность методики при ее выполнении одним и тем же аналитиком при одних и тех же рабочих условиях (те же реактивы, оборудование и пр.) и в течение короткого промежутка времени.

2.2. Воспроизводимость

Это точность методики, когда она проводится в различных условиях, обычно в разных лабораториях, разными аналитиками и в разное время.

3. Надежность

Способность методики давать результаты анализа с приемлемой правильностью и точностью при изменении условий, т.е. способность не чувствовать влияния небольших, но умышленных изменений параметров метода, что является доказательством надежности методики при ее нормальном использовании.

4. Линейность и диапазон

Линейность методики – способность (

в пределах данного диапазона) давать результаты, прямо пропорциональные концентрации анализируемого вещества в образце.

Диапазон – интервал между нижней и высшей концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце, для которого показано, что анализируемое вещество определяется с приемлемой точностью, правильностью и линейностью. Эти характеристики определяются посредством применения данной методики для анализа серии образцов, имеющих концентрации анализируемого вещества, перекрывающие данный диапазон. Когда соотношение между результатом и концентрацией нелинейно, стандартизовать методику можно с помощью калибровочной кривой. Диапазон методики обычно выражается в тех же единицах, что и результаты испытаний.

5. Избирательность.

Отсутствие влияния других компонентов исследуемого образца на результаты определения анализируемого вещества. Когда другие компоненты известны и доступны, избирательность определяют путем сравнения результатов испытания анализируемого вещества в образце с добавлением и без добавления потенциально мешающих веществ. Когда другие компоненты неизвестны или недоступны, избирательность может быть установлена путем определения стандартной добавки чистого анализируемого вещества в образце, содержащем постоянный уровень других компонентов.

6. Чувствительность.

Способность методики регистрировать небольшие изменения концентрации (наклон калибровочной кривой)

7. Предел обнаружения.

Наименьшее содержание, при котором анализируемое вещество может быть обнаружено, но не обязательно определено количественно как точное значение.

8. Предел количественного определения.

Наименьшее количество анализируемого вещества в образце, которое может быть определено с приемлемой точностью и правильностью. Измеряется путем анализа образцов, содержащих уменьшающиеся количества анализируемого вещества. Это характеристика количественного определения веществ, которых в образце очень мало, напр., примесей, продуктов разложения.

Не все упомянутые характеристики необходимо применять для всех методик. Для каждого конкретного случая в зависимости от цели определения должны быть выбраны подходящие характеристики.

Можно руководствоваться правилами, приведенными в следующей таблице:

В таблице приведены характеристики, которые учитывают для различных классов методик. Так, напр., при определении

подлинности важны способность методики определять минимальное количество вещества и не реагировать на изменение условий и на присутствие других компонентов в препарате, т.е. предел обнаружения, надежность и избирательность. При количественном определении лекарственного вещества важна близость результатов к истинному значению, степень разброса результатов, способность не реагировать на изменение условий, давать результаты, прямо пропорциональные количеству вещества в образце, способность определять минимальные количества вещества, т.е. важны правильность, точность, надежность, линейность и предел обнаружения. Подобным образом можно прокомментировать и остальные классы методик.

Несмотря на общие правила, могут быть случаи, когда характеристики, отмеченные как не требуемые, могут быть необходимы и наоборот.

В некоторых случаях может возникнуть потребность в ревалидации методики:

- изменения в синтезе лекарственного вещества
- изменение в составе ГЛС
- изменения в самой методике

Объем ревалидации зависит от характера изменений.

Документация

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества. Ясно написанная документация предотвращает многие ошибки, которые могут возникнуть в результате устного общения, и позволяет четко проследить всю историю серии. По сути по ходу рассмотрения различных аспектов деятельности ОКК мы касались разных видов документации. Сейчас попробуем более подробно коснуться этой темы.

В первую очередь в ОКК должна быть документация, определяющая его статус:

- Положение
- Паспорт лаборатории с необходимыми приложениями
- Аттестат аккредитации с определенной областью аккредитации
- Документация по персоналу лаборатории (должностные инструкции, материалы по аттестации)

Кроме того, в ОКК должна быть необходимая нормативная документация:

- должным образом утвержденная нормативная документация на исходное сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы, готовую продукцию, а при необходимости на промежуточную и нерасфасованную продукцию, которая должна служить основой для оценки качества
- Государственная Фармакопея X и XI издания, зарубежные фармакопеи
- нормативные акты по организации фармацевтического производства и конт-

Подлинность	Определение примесей	Количест. определение	Характеристики ГЛС (растворение, однородность дозирования)	Количест. определение	Испытания на пределы
Правильность		+		+	+
Точность		+		+	+
Надежность	+	+	+	+	+
Линейность и диапазон		+		+	+
Избирательность	+	+	+		
Предел обнаружения	+		+	+	+
Предел количествен. определения		+			

ролю качества

- необходимые государственные стандарты, стандарты отрасли, технические условия

- необходимая справочная литература

Выше мы довольно подробно обсудили документацию на оборудование и средства измерения.

Теперь вновь обратимся к первой заповеди GMP - Прописывай все процедуры, методы, операции, нормативы и др.

Нельзя ничего оставлять на волю случая или полагаться на память руководителя, контролера или любого другого сотрудника. Всегда следует пользоваться шпаргалкой, в которой в стандартной форме прописаны все выполняемые процедуры, методы, операции и др. Такими шпаргалками у нас принято называть инструкции. Обычно инструкции бывают двух типов – общие и специальные. Общие – это, напр., должностные инструкции, инструкции по уборке помещений, инструкции по обеспечению должного порядка в помещениях

ОКК и др. В специальных инструкциях описываются процедуры, методы, операции или нормы, закрепленные за данным подразделением.

Основные специальные инструкции, которые должны быть в ОКК:

- по отбору проб
- по контролю сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, готовой продукции, если необходимо, промежуточной или нерасфасованной продукции
- внутрипроизводственному контролю
- по изучению стабильности
- по учету и хранению арбитражных образцов
- по порядку ведения архива данных при оценке качества лекарственных средств (рабочих журналов, регистрационных журналов, отчетов, протоколов анализа и др.)

Содержание инструкций должно быть

однозначным, их название, тип и назначение должны быть четко изложены, они должны быть понятны работникам, которые должны их знать и/или выполнять. Инструкции следует регулярно пересматривать и поддерживать в соответствии с современными требованиями. Если документ был пересмотрен, то должны быть проведены мероприятия, предотвращающие ошибочное применение утративших силу документов. Документация не должна быть рукописной. Однако, если, напр., в бланки предусмотрено внесение рукописных данных, они должны быть сделаны четко и ясно, для них должно быть достаточно места и они должны быть устойчивы к стиранию.

Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подписано и датировано, изменение должно позволять прочтение первоначальной информации.

Хранение документов должно быть упорядоченным и понятным для всего персонала, который ими пользуется.



О микробиологической чистоте жидких лекарственных средств, содержащих этиловый спирт

О.В. Гунар, к.б.н., старший научный сотрудник Института государственного контроля лекарственных средств НЦ ЭГКЛС МЗ РФ

Жидкие лекарственные средства, изготовленные на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) в виде спиртовых извлечений, занимают особое место среди лекарственных препаратов. Среди них: настойки, жидкие экстракты, эликсиры, бальзамы, причем содержание спирта в готовых лекарственных средствах (ГЛС) варьируется от 14 до 95 %.

Для определения уровня микробиологической чистоты жидких ГЛС, содержащих спирт, исследовали 20 наименований настоек, жидких экстрактов, эликсиров, бальзамов производства 23 заводов-изготовителей: ЗАО «Брынцалов А», АКО «Синтез», ПЭЗ ВИЛАР, АО «Марбиофарм», АОЗТ «Алтайвитамины», Уфимского витаминного завода, «Ай Си Эн Полифарм», АОЗТ «Дальхимфарм», НПО «Алтай», «Татхимфармпрепараты», НПО «Иммунопрепарат», АО «Белвитамины», фармацевтических фабрик Екатеринбург, Рязани, Ярославля, Иваново, Ростова, Калинина, Санкт-Петербурга, Копейска, Муромского приборостроительного завода, АО «Ноби», Вышневолоцкого завода ферментных препаратов.

Всего было проконтролировано 269 серий нестерильных лекарственных средств (НЛС).

Во избежание ложных результатов контроль микробиологической чистоты начинали с определения антимикробного действия препаратов в условиях проведения испытания (разведение 1:10). Для этой цели использовали тест-микроорганизмы:

Bacillus cereus	ATCC ¹ 10702 (NCTC ² 8035)
Escherichia coli	ATCC 25922
Pseudomonas aeruginosa	ГИСК ⁴ 453
Staphylococcus aureus	ATCC 6538-P (FDA ³ 209-P)
Candida albicans	ATCC 885-653
Aspergillus niger	ВКМ ⁵ F-1119

ATCC¹ - Американская коллекция типовых культур

NCTC² - Национальная коллекция типовых культур, Великобритания

FDA³ - Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США

ГИСК⁴ - Всероссийский музей патогенных бактерий (ГИСК им. Л.А. Тарасевича), Россия

ВКМ⁵ - Всероссийская коллекция микроорганизмов РАН, Россия

Тест-штаммы *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* получают из Государственной Коллекции патогенных микроорганизмов ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Штамм *S. albicans* получают из Российского Микологического Центра (г. Санкт-Петербург), штамм *A. niger* - из ВКМ-Всероссийской Коллекции микроорганизмов РАН (г. Москва). Культуры тест-микроорганизмов могут быть получены также из ВКПМ - Всероссийской Коллекции промышленных микроорганизмов. Используемые тест-штаммы должны быть типичными по культурально - морфологическим и биохимическим свойствам.

Тест-штаммы бактерий хранят при температуре $(5 \pm 1)^\circ\text{C}$ в лиофилизированном состоянии или под слоем стерильного вазелинового масла на среде Романова следующего состава:

Панкреатический гидролизат казеина	8.0г
Натрия хлорид	5.0г
Агар	10.0г
Вода дистиллированная	1000.0г
pH после стерилизации	7.1 + 0.1

Тест-культуру *S. albicans* хранят под слоем вазелинового масла на среде N2 (агар Сабуро), в которой количество агара уменьшено до 1%. Тест-культуру *A. niger* хранят на среде N2 (агар Сабуро) (Госфармакопоя, вып. 2, с. 200), делая пересевы через каждые 3 месяца.

Лиофилизированную культуру тест-штамма из ампулы или культуру со среды хранения переносили в пробирки с питательным бульоном: среда N8 для бактерий, жидкая среда Сабуро - для *S. albicans*. Посевы на среде N8 инкубировали при температуре $(32.5 + 2.5)^\circ\text{C}$ в течение 18-24ч, посевы на жидкой среде Сабуро - при температуре $(22.5 + 2.5)^\circ\text{C}$ в течение 48ч - для *S. albicans*. Посевы *A. niger* на среде N2 инкубировали при температуре $(22.5 + 2.5)^\circ\text{C}$ до появления черных или темно-коричневых экзогенных спор (конидий) в течении 5-7 сут.

Перед определением антимикробного действия нестерильных лекарственных средств культуры тест-штаммов бактерий отсеивали на среду N8 (питательный бульон) и инкубировали при температуре $(32.5 + 2.5)^\circ\text{C}$ в течение 18-24ч.

Культуры грибов выращивали заранее: *S. albicans* - на жидкой среде Сабуро за 48ч, а *A. niger* - на среде N2 за 5-7 сут до начала определения.

Для определения антимикробного действия готовили разведения лекарственного средства 1:10, 1:20, 1:50, 1:100, используя фосфатный буферный раствор.

Бульонные культуры бактерий и *S. albicans* разводили фосфатным буферным раствором не менее, чем 1:1000. Культуру *A. niger* смывали со скошенного агара фосфатным буферным раствором с 0.05% Твина-80. Определяли количество конидий в 1 мл смыва, используя камеру Горяева или чашечный агаровый метод, и разводили до концентрации $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл.

Каждое разведение лекарственного средства вносили по 1 мл в чашки Петри диаметром 90 мм, в одни из которых добавляли по 0.2 мл взвеси культуры *B. cereus*, а в оставшиеся - по 0.2 мл культуры *S. albicans* и *A. niger*. В чашки с *B. cereus* вносят по 7-10 мл расплавленной среды N 1 при температуре $(47.5 \pm 2.5)^\circ\text{C}$, в чашки с культурами *S. albicans* и *A. niger* - то же количество среды N 2.

Каждое разведение лекарственного средства вносили по 1 мл в пробирки с 10 мл жидкой среды - N 3 и N 8. В пробирки со средой N 3 добавляли по 1 мл взвеси культуры *E. coli*, в пробирки со средой N 8 - по 1 мл взвеси культур *P. aeruginosa* и *S. aureus*, каждую отдельно. В контрольные чашки и пробирки вместо разведений

лекарственного средства вносили такое же количество буферного раствора.

Посевы на средах N 1, 3, 8 инкубировали при температуре $(32.5 \pm 2.5)^\circ\text{C}$ в течение 2 сут. (среды N 3, 8) и 5 сут. (среда N 1). Посевы на среде N 2 инкубировали при температуре $(22.5 \pm 2.5)^\circ\text{C}$ в течение 5 сут. В случае, если при внесении лекарственного средства в жидкие питательные среды (N 3, N 8) образуется помутнение, препятствующее учету результатов, делали пересев со среды N3 на среду N 4 (агар Эндо), а со среды N 8 - на среды N 9 и N 10. При росте типичных колоний E.coli (среда N 4), P.aeruginosa (среда N 9) и S.aureus (среда N 10) отмечали наличие роста тест-микроорганизма.

После окончания сроков инкубации посевов (появление типичного роста тест-микроорганизмов в контрольных чашках без лекарственного средства) отмечали наличие или отсутствие роста тест-штаммов бактерий и грибов на средах, в которые вносили различные разведения лекарственного средства. Отсутствие роста тест-микроорганизма на среде с препаратом свидетельствует о том, что исследуемый препарат в данном разведении обладает антимикробным действием в отношении определенного тест-микроорганизма.

Все 20 наименований НЛС не оказывали ингибирующее действие на рост кишечных бактерий, синегнойной палочки, патогенного стафилококка и грибов. Только 4 препарата — Эликсир грудной, Настойка календулы, Настойка валерианы и Экстракт водяного перца жидкий обладали антимикробным действием в отношении грамположительных спорообразующих палочек в разведении 1:10. В связи с этим для испытания на микробиологическую чистоту использовали разведения 1:50 и 1:100.

Исследования микробиологической чистоты проводили по методике Государственной фармакопеи XI изд.(1).

Для препаратов, не обладающих антимикробным действием, среднюю пробу 30,0 мл переносят по 10,0 мл в 90,0 мл буферного раствора — для количественного определения аэробных бактерий и грибов, в 90,0 среды N8 — для накопления синегнойной палочки и золотистого стафилококка и в 90,0 мл среды N11- для выделения кишечных бактерий.

В таблице представлены результаты исследований по количественному составу микрофлоры — числу аэробных спорообразующих бактерий и грибов в 1 мл образца.

Представленные материалы свидетельствуют о достаточно высоком качестве исследованных образцов по показателю «Микробиологическая чистота». Из 20 наименований в 8-ми микроорганизмы выделены не были. Уровень микробной загрязненности 4-х наименований превышал допустимые требования, предъявляемые к препаратам категории Зд (2), а именно: в 1 мл ГЛС допускается не более 5000 аэробных бактерий и 100 грибов при отсутствии Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella, других кишечных бактерий - не более 100 в 1 г (мл).

К ним относятся: бальзам «Московия», Настойка Женьшеня, Настойка Календулы, Экстракт Элеутерококка.

Следует отметить, что даже наличие 70% спирта этилового не ингибирует рост спорообразующих бактерий.

Таким образом, качество жидких лекарственных средств, содержащих этиловый спирт, по всей вероятности зависит от качества растительного сырья, на основе которого готовят препараты, а также от технологического процесса и условий производства и лишь в малой степени от концентрации спирта.

Среди факторов, определяющих качество сырья, большое значение имеют условия его заготовки и хранения в связи с возможностью контаминации ЛРС микроорганизмами. Бактерии и грибы, попавшие в дальнейшем в жидкие лекарственные средства, могут, развиваясь, вызвать ряд изменений, как внешних, так и более глубоких, угрожающих стабильности лекарственных средств, а в ряде случаев — здоровью пациен-

ТОВ.
Литература: 1. Государственная фармакопея СССР XI изд., вып.2, М., 1990, т.2, с.193-200
2. Изменение к статье ГФ XI изд., вып.2 от 28 дек. 1995 г.

Микробиологическая чистота исследованных жидких препаратов (в 1 мл образца)

Наименование Препарата	% содержания спирта	Количество Исследованных серий	Средне число бактерий	Среднее число грибов
1	2	3	4	5
1.Бальзам «Московия»	40	5	37000	Менее 10
2.Настойка Аралии	61	5	менее 10	Менее 10
3.Настойка Боярышника	65	23	50	50
4.Настойка Валерианы	28	17	700	Менее 10
5.Настойка Женьшеня	67	37	11000	Менее 10
6.Настойка Зверобоя	36	5	менее 10	Менее 10
7.Настойка Календулы	65	29	15000	Менее 10
8.Настойка Лимонника	95	11	менее 10	Менее 10
9.Настойка Овса	40	5	5000	Менее 10
10.Настойка Пиона	35	18	700	50
11.Настойка Перца стручк.	86	3	менее 10	Менее 10
12.Настойка Пустырника	64	30	100	Менее 10
13.Настойка Чаги	65	8	1400	Менее 10
14.Экстракт водяного перца жидкий	64	6	менее 10	Менее 10
15.Экстракт Левзеи жидкий	62	11	менее 10	Менее 10
16.Экстракт Родиолы розовой жидкий	34	6	менее 10	Менее 10
17.Экстракт Элеутерококка	33	24	500	1000
18.Эликсир грудной	14	6	500	Менее 10
19.Эликсир «Демидовский»	40	10	менее 10	Менее 10
20.Настойка Полыни	70	5	менее 10	Менее 10

Примечание: Бактерии сем. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus не были обнаружены ни в одном из исследованных образцов.

Как известно, два года назад, 25 февраля 2000 года вступил в силу приказ Минздрава и Минэкономики РФ о введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», который устанавливает, что с 1 июля 2000 года приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции осуществляются лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте. Для работающих предприятий установлен пятилетний срок (до 31 марта 2005 года) прохождения сертификации по GMP, по истечении которого несертифицированные компании будут закрыты.

«Умные весы» от компании «МЕТТЛЕР ТОЛЕДО»

■ А.Шарапанюк, менеджер по маркетингу представительства в СНГ «Меттлер-Толедо ГмбХ», кандидат технических наук



Вопросы качества производимой продукции неразрывно связаны с эксплуатацией контрольно-измерительных приборов и документированием их состояния и обслуживания. Также немаловажным шагом к получению сертификата GMP является непрерывное отслеживание параметров всего технологического процесса и составление необходимых контрольных карт.

Компания МЕТТЛЕР ТОЛЕДО уделяет первостепенное значение вопросам качества изготавливаемой продукции и оказываемых услуг, которые подтверждены сертификатом ISO 9001. Все предлагаемое к продаже весовое оборудование также сертифицировано в России.

Компания МЕТТЛЕР ТОЛЕДО уже давно выпускает оборудование, позволяющее производить контроль качества препаратов. Условно, можно выделить три направления:

- ♦ Контроль веса в динамическом режиме (при движении продукции или упаковки по конвейеру). Полученные результаты могут быть обработаны и переданы в компьютерную сеть. В системах динамического взвешивания могут быть предусмотрены отбраковка, определение металлических включений, наклейка этикетки



ток с данными взвешивания и штрих-кодом. Такие системы легко встраиваются в различные производственные и транспортные конвейеры.

- ♦ Системы контроля качества позволяют производить выборочный контроль за весом продукции (упаковки). Программное обеспечение устанавливается на компьютере, к которому подключаются весы и дополнительные устройства. Программа автоматически обрабатывает получаемые данные и дает заключение о соответствии выбранной партии продукции заданным параметрам.

- ♦ Контроль количества изделий в отдельной партии или упаковке продукции, так называемый «счет штук» при помощи весов. С этой целью терминал весов предлагает взвесить небольшое количество изделий, которое позволит определить средний вес одной единицы продукции. Если указанное количество недостаточно для получения достоверного результата, терминал в режиме диалога подскажет, сколько изделий нужно добавить. В дальнейшем, при взвешивании партии, суммарный вес автоматически делится на средний вес и, таким образом, определяется количество изделий в партии с точностью до 0.1%. Такие весы можно также использовать и для обычных операций взвешивания, при этом «умные» весы могут решать и другие функциональные задачи.

Можно отметить производства компаний «Акрихин», «Гедеон Рихтер Фармоград», «Нижфарм», «Московский эндокринный завод», которые успешно применяют технологии МЕТТЛЕР ТОЛЕДО для контроля качества выпускаемой продукции.

Особо следует отметить, что стандарт GMP предполагает использование международных норм GLP («хорошей лабораторной практики») в контрольно-аналитических лабораториях при производстве фармацевтической продукции.

Каждый препарат должен соответствовать строго определенным нормам, описанным в соответствующих фармакопейных статьях. При проведении физико-химического анализа с помощью приборов МЕТТЛЕР ТОЛЕДО, в лабораториях определяют ряд важнейших параметров:

- содержание влаги в жидкостях, порошках и суппозиториях с помощью гало-



генных анализаторов влажности HR73, HG53, HB43 и автоматических титраторов по методу К.Фишера DL31/38;

- концентрацию активного вещества, кислотности/щелочности, контроль качества физиологических растворов с применением автоматических титраторов DL5x*;
- температуру плавления, кипения, размягчения, каплепадения продуктов и промежуточных компонентов синтеза, при помощи системы термического анализа FP900;

- определение pH, проводимости и содержания с использованием pH метров и кондуктометров серии MP и MC.

Все приборы могут выводить отчет на принтер в полном соответствии с нормами GLP с указанием даты и времени проведения анализа, идентификации объекта анализа и лаборанта, а также места проведения анализа.

103000 Москва,
Сретенский б-р, д. 6/1, офис 6.
Тел.: 921 92 11, 921 37 32
Факс: 921 63 53, 921 78 68
E-mail: inforus@mt.com
www.mtrus.com



ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

■ Н.Ф.Соколова, НИИ Дезинфектологии МЗ РФ, Москва

Дезинфицирующие и стерилизующие средства должны обладать бактерицидным действием в отношении микроорганизмов; для этих целей не пригодны средства, только задерживающие размножение микробов, т.е. обладающие бактериостатическим действием.

Дезинфицирующие средства и методы предназначены для уничтожения (или удаления) патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на объектах окружающей среды, а стерилизующие средства - для уничтожения всех видов микроорганизмов, находящихся на всех стадиях развития, но только на изделиях медицинского назначения, соприкасающихся с раневой поверхностью. В качестве дезинфицирующих и стерилизующих средств используют механические, физические и химические методы и средства.

Механические методы и средства обеспечивают удаление микроорганизмов с объектов, не вызывая их гибели; к ним относятся: вентиляция, проветривание, очистка поверхностей пылесосом, влажное протирание и др.

Физические методы и средства обеспечивают гибель микроорганизмов за счет действия физических агентов: высокой температуры, ультрафиолетового излучения, ультразвука, радиоактивного излучения.

Химические методы и средства обеспечивают гибель микроорганизмов за счет воздействия химических активно действующих веществ, относящихся к следующим группам химических веществ.

Галоидосодержащие препараты:

Дезинфицирующие препараты на основе хлора: гипохлориды (кальция, лития, натрия), электрохимически активированные растворы хлорида натрия (анолит и католит), хлорамины (В, ХБ, Д), изоцианураты (ТХДК, ДХЦК и композиционные препараты на их основе), гидантоины (дихлорантин и композиция на его основе).

Препараты на основе брома: дибромантин.

Препараты на основе йода: йодофоры (йодонат, йодопирон, йодовидон, йодопириновая мазь).

Кислород содержащие препараты: перекись водорода и композиции на ее основе (ПВК Перамин, Пероформ, ПФК-1 и др) надкислоты (первомур, Дезоксон-1 и Дезоксон-4).

Из поверхностно-активных веществ в качестве дезинфицирующих препаратов используют четвертичные аммониевые основания, амфотерные поверхностно-активные соединения и композиции на их основе (Катамин АВ, Велтолен, Аламинол, Амфолон и др.).

Гуанидины, их производные и композиции на их основе (Хлоргексидин биглюконат, Фогуцид, Полисепт, Демос, Катасепт и др.).

Альдегиды: формальдегид, глутаровый альдегид и композиции на его основе (Глуторал, Глуторал Н, Сайдекс, Бианол и др.).

Спирты и композиции на их основе (этиловый спирт, изопропиловые спирты, Дамисепт, Лизанин, Лизанин ОП и др.).

Кислоты: уксусная, молочная.

Щелочи: едкий натрий, метасиликат натрия.

При выборе дезинфицирующего и стерилизующего средства следует учитывать физико-химические свойства дезинфицирующего (стерилизующего) средства, его антимикробную активность, особенности обеззараживаемого (стерилизуемого) объекта, устойчивости микроорганизмов и их количество, наличие загрязнений, физико-химические свойства материала, из которого изготовлен объект (его размеры и объемы), способ обработки, продолжительность дезинфекции или стерилизации, меры защиты работающих и др.

Дезинфицирующие средства, разрешенные к применению в Российской Федерации в период с 1995 по 2000 год.

№№ п/п	Активно-действующие вещества	Количество препаратов	№№ п/п	Активно-действующие вещества	Количество препаратов
1	Поверхностно-активные, в т.ч.	122	5	Кислородсодержащие	27
1.1	ЧАС	84	5.1	Перекись водорода	10
1.2	ЧАС+спирты	32	5.2	Перекись водорода+ЧАС	6
1.3	ЧАС+щелочи	6	5.3	Надкислоты	9
2	Галоидсодержащие, в т.ч.	70	5.4	Озон	2
2.1	Хлор	69	6	Спирты	24
2.2	Йод	1	7	Фенолсодержащие	10
3	Гуанидинсодержащие, в т.ч.	44	7.1	Фенольные	5
3.1	Производные гуанидинов	27	7.2	Фенольные+спирты	5
3.2	Гуанидины+ЧАС	10	8	Щелочи	8
3.3	Гуанидин - Спирты	7	9	Кислоты	3
4	Альдегидсодержащие, в т.ч.	35			
4.1	Альдегиды	14			
4.2	Альдегиды+спирты	5			
4.3	Альдегиды+ПАВ	15			
4.4	Альдегиды+фенольные	1			
				Всего препаратов	343

Требования к физико-химическим и органолептическим показателям дезинфицирующих средств (ЦС)

№№	Показатели	Требования п/п
1	Действующие вещества (ДВ) отечественного и зарубежного производства	- регистрация в России в качестве дезинфицирующей субстанции, разрешенной для создания различных форм дезинфицирующих средств; - массовая доля ДВ в дезинфицирующем средстве должна соответствовать требованиям ТУ на средство отечественное или спецификации на зарубежное (МУ, этикетка и методика контроля (МК) качества средства); - методика определения ДВ в дезинфицирующем средстве (ТУ, МУ или в утвержденной МК); - быстрая растворимость ДВ в воде; желательно, но не обязательно полная растворимость всего средства
2	Формы выпуска средства: - в сухом виде: таблетки, гранулы, порошки; - жидкие концентраты: растворы, эмульсии, пасты и др. - газы; - готовые формы	- соответствие требованиям НД (ГОСТы, ОСТы) на конкретную форму. По потребительским свойствам к лучшим формам можно отнести: таблетки, бактерицидные салфетки, бактерицидные лаки

Требования к сопутствующим положительным и отрицательным свойствам дезинфицирующих средств

№ п/п	Показатель	Требования
1 2 3 4 5	Положительные: Моющее действие Дезодорирование Отбеливание Чистящее свойство Гомогенизирующая способность	Количественные характеристики по этим показателям должны быть подтверждены гигиеническими заключениями и внесены в перечень контролируемых показателей ТУ
1 2 3 4	Отрицательные: Коррозионная активность Разрушение и обесцвечивание тканей, обоев Повреждение лакированных, полированных поверхностей объектов и т.п. Биоразлагаемость	Не рекомендуется использование таких средств для обеззараживания портящихся объектов. Разрешается использование только в экстремальных ситуациях или для обеззараживания объектов, подлежащих в дальнейшем утилизации Бионеразлагаемые средства не рекомендуется использовать в качестве ДС

Поиск новых дезинфицирующих соединений среди галоидсодержащих

Препарат	Действующее вещество -активный хлор, %	Активность в отношении	Назначение - дезинфекция
Хлорамин Д	48-52	Бактерий, микобактерий, вирусов, грибов	поверхностей, белья, посуды, мокроты, предметов ухода за больными
Лидос-20	15-20	Бактерий, микобактерий, вирусов, грибов	поверхностей, сантехоборудования, мебели, нецветного х/б белья
Лидос-25	20-25		
АОХ-1 (активные окислы хлора)	1,5	Бактерий, микобактерий, вирусов, грибов, спор	поверхностей, белья, посуды и других объектов
АОХ-К (активные окислы хлора концентрированные)	25	Бактерий, микобактерий, вирусов грибов, спор	поверхностей, белья, посуды и других объектов

«АСЕПТИКА» - ЕЩЕ ОДИН ШАГ ВПЕРЕД

В 10 номере за 2001 год мы рассказывали о предприятии ООО «Асептика». В этом номере мы продолжим рассказ о фирме и ее новых разработках.



Сборка конвейерной линии



Установка просмотровых кабин

При выборе оборудования для заказчика критериями являются технические характеристики, стоимость, надежность и сервис, который предлагает изготовитель. Под сервисом следует понимать возможность выполнить монтажные и наладочные работы на объекте заказчика, провести обучение персонала, гарантийное и послегарантийное обслуживание. При прочих равных условиях уровень сервиса является решающим

фактором, влияющим на выбор заказчика. Исходя из этого в ООО «Асептика» было создано подразделение, выполняющее функции монтажа, наладки, гарантийного и послегарантийного обслуживания.

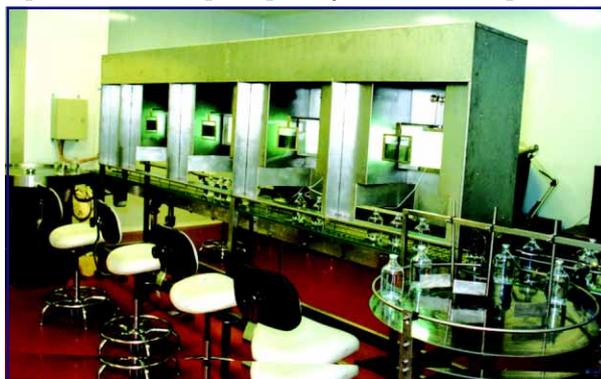


Регулировка накопительных столов



Бригада монтажников-наладчиков

Первым заданием, которое выполнила бригада монтажников-наладчиков, было монтаж и наладка конвейерной линии для контроля инфузионных растворов на механические включения «Светлячок — 3600», разработанной и изготовленной в ООО «Асептика». На линии установлены кабины, в каждой из которых имеется прибор визуального контроля в по-



Конвейерная линия «Светлячок-3600» готова к работе

ляризованном свете. Механические включения на темном фоне светофильтров подсвечиваются, как светлячки — отсюда название прибора, и легко обнаруживаются просмотриком готовой продукции. Линия заблокирована с наклейкой этикеток. Таким образом, хорошие бутылки сразу поступают на наклейку и далее на упаковку, забракованные бутылки собираются на отдельном накопительном столе, откуда поступают на переработку. Производительность линии 3600 бутылок в час.

ООО «Асептика»
 105118 г.Москва, ул. Кирпичная, г. 29.
 767-85-05, 8-910-437-69-18

КОНТРОЛЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

В ГНЦ по антибиотикам продолжаются семинары по обучению специалистов правилам GMP. Предлагаемая Вашему вниманию статья А.С.Ельфимова - один из разделов учебы, которая недавно прошла в институте.

■ А.С.Ельфимов, фирма «Миллипор»

Уровень микробной загрязненности неинъекционных лекарственных препаратов является одним из основных критериев оценки качества выпускаемой фармацевтической продукции. В настоящее время наиболее простым, точным и дешевым методом контроля уровня микробной загрязненности является метод мембранной фильтрации, впервые предложенный фирмой МИЛЛИПОР. Принцип этого метода очень прост: жидкий образец или раствор образца в стерильной среде фильтруют в асептических условиях через мембранный фильтр. Содержащиеся в образце микроорганизмы задерживаются на фильтре, после чего фильтр помещается в чашку Петри на питательную среду (которая снизу пропитывает фильтр и поступает к микроорганизмам) и инкубируют при определенной температуре. Удержанные на фильтре микроорганизмы в процессе инкубирования вырастают в колонии, хорошо видимые глазом. Таким образом, при условии правильного подбора всех условий (фильтра, питательной среды, времени и температуры инкубирования) возможна весьма точная количественная оценка микробной загрязненности образца. Несомненными достоинствами метода мембранной фильтрации по сравнению с прямым посевом являются количественные результаты анализа, возможность анализировать образцы, содержащие антибиотики или бактериостатические компоненты, а также образцы большого объема. Другими достоинствами являются существенная экономия питательной среды, а также возможность последующего анализа отдельных колоний.

Процесс анализа образца на микробную загрязненность методом мембранной фильтрации состоит из следующих шагов:

1) Отбор пробы; 2) Фильтрация; 3) Культивирование; 4) Инкубирование; 5) Анализ полученных результатов.

Очевидно, что правильность результатов анализа определяется правильным выбором оборудования и материалов для каждой из перечисленных выше стадий проведения анализа

ОТБОР ПРОБ

Отбор пробы является достаточно простой, но одновременно и ответственной стадией проведения анализа. К отбору проб предъявляются несколько требований:

1. Отбор пробы должен быть асептическим и производиться с помощью стерильного пробоотборника в стерильную емкость, которая должна герметично закрываться для транспортировки образца в лабораторию.

2. Образец должен быть репрезентативным, т.е. иметь достаточный объем, величина которого определяется требованиями к содержанию конкретного микроорганизма, и производиться в месте, обеспечивающем адекватность образца всему объему анализируемого объекта.

3. Отобранная проба должна



быть обработана немедленно, в случае невозможности немедленной обработки - храниться в холодильнике не более 24 часов во избежание гибели микроорганизмов.

Обычными контейнерами для отбора проб являются стерилизованные стеклянные флаконы, которые при определенных преимуществах обладают несомненными недостатками - во-первых, необходимость их предварительной стерилизации и, во-вторых, большой вес самой тары, что при отборе многих проб делает транспортировку их в лабораторию достаточно трудоемкой. Для устранения этих недостатков фирма МИЛЛИПОР предлагает спе-

циальные пакеты для отбора проб. Они представляют собой стерильные полиэтиленовые пакеты емкостью 125мл, которые имеют специальное приспособление для быстрого асептического открывания пакета и герметичного закрывания в нем образца. В том случае, если отбор пробы необходимо производить из трубопровода или накопительной емкости, целесообразно использовать специальные пробоотборники из нержавеющей стали, которые врезаются непосредственно в стенку трубопровода или емкости. Конструкция этих пробоотборников такова, что их периодическая санитизация, поддержание в санитарном состоянии и регулярное использование не представляют для пользователя никакого труда. В зависимости от диаметра трубопровода и способа присоединения применяют различные модификации таких пробоотборников.

ФИЛЬТРОВАНИЕ

Фильтрация образца является одной из наиболее ответственных стадий микробиологического анализа. От правильного выбора фильтра и техники фильтрования в большой степени зависят результаты анализа.

Практика показала, что для максимального роста задержанных на фильтре микроорганизмов в качестве материала фильтра лучше всего использовать эфиры целлюлозы.

Оптимальный размер пор при этом рекомендуется 0.45ц для всех микроорганизмов, кроме более крупных дрожжей и плесеней, для которых вполне подходящим является размер пор 0.8ц.

Фирмой МИЛЛИПОР производится широкий ассортимент высококачественных фильтров для контроля микробной чистоты, отвечающих указанным выше требованиям. Эти фильтры имеют высокую пропускную способность (что позволяет быстро профильтровать образец), на их поверхность нанесена сетка для облегчения подсчета колоний. В зависимости от назначения фильтры выпускаются белого цвета (для бактерий) и черного цвета (для дрожжей и плесеней). Большая часть фильтров производится в стерильной упаковке, выпускаются также фильтры, упакованные в специальные конверты для автоклавирования. Стерильные фильтры выпускаются нескольких видов. Наиболее популярный из них - так называемые С-паки (S-Pak), в них каждый фильтр упакован в индивидуальный запаянный конверт. Сравнительно недавно фирмой разработан новый, более безопасный в плане сохранения стерильности при манипуляциях, раздатчик мембран, называемый Е-Зет-Пак Диспенсер (EZ-Pak Dispenser). Стерильные

мембраны для этого раздатчика упакованы в бумажную ленту, сложенную гармошкой. Прибор сконструирован таким образом, что однократное нажатие на рычаг раскрывает бумажную ленту ровно на размер одного фильтра, что позволяет вынуть стерильный фильтр пинцетом, не приоткрываясь более ни к чему.

В тех случаях, когда анализируемый образец содержит существенное количество взвешенных частиц, мембранный фильтр защищают от засорения, накладывая сверху пре-фильтр типа AP 15, который забирает в свой объем основную часть взвешенных частиц. Применение этих фильтров рекомендовано Российской Фармакопеей при анализе неинъекционных лекарственных форм на микробную загрязненность.

Другими необходимыми для проведения анализа материалами являются адсорбирующие подложки и чашки Петри. Они выпускаются как по отдельности (стерильно упакованные), так и в виде чашек Петри с вложенными внутрь подложками.

Выбор оптимальной фильтрующей системы для проведения анализа определяется прежде всего количеством проводимых ежедневно анализов, а также требованиями к объему образца и методике санитизации фильтродержателя. Фирма Миллипор предоставляет своим пользователям наиболее широкий выбор различных типов фильтродержателей и другого необходимого оборудования для проведения микробиологического анализа.

Классический фильтродержатель



из боросиликатного стекла выпускается в нескольких вариантах. Для микробиологического контроля наиболее подходящим является полностью стеклянный держатель, состоящий из воронки емкостью 300мл и основания фильтродержателя с впаянной стеклянной пористой пластиной, на которую кладется фильтр. Верхняя и нижняя части фильтродержателя имеют плоский шлиф и соединяются друг с другом с помощью пружинного зажима. В тех случаях, когда необходимо стерилизовать фильтр вместе с фильтродержателем, следует использовать стеклянный фильтр с тефлоновым покрытием плоского шлифа для предотвращения «приваривания» фильтра к держателю. В комплект входит неопреновая пробка, с помощью которой фильтродержатель

устанавливается в колбу Бунзена или гребенку, диаметр используемых фильтров 47 мм. Фильтродержатели можно стерилизовать УФ облучением или автоклавированием.

Держатель из нержавеющей стали сделан аналогично стеклянному и состоит из стальной воронки емкостью 250мл с нанесенными на внутреннюю стенку делениями, стального основания фильтродержателя с вынимающейся стальной пористой пластиной и пружинного зажима. Держатель комплектуется стальной крышкой с отверстием для вентилятора и неопреновой пробкой для установки в колбу Бунзена или гребенку. Диаметр используемых фильтров 47мм. Безусловными преимуществами такого фильтродержателя являются высокая прочность

и возможность санитизировать его не только в автоклаве, но и пламенем горелки.

Пластмассовые фильтродержатели выпускаются двух типов. Первый из них, называемый Стерифил 500 представляет собой воронку емкостью 500мл, сделанную из прозрачного полисульфона, которая на резьбе соединяется с основанием фильтродержателя, имеющего полипропиленовую опорную сетку. Для предотвращения утечки об-

разца основание имеет силиконовое уплотнительное кольцо. Фильтродержатель устанавливается на колбу Бунзена или гребенку с помощью неопреновой пробки. Диаметр используемых фильтров 47мм. Эти фильтродержатели могут автоклавироваться вместе с фильтром.

Другой тип пластмассовых фильтродержателей - Асептическая система Стерифил. Она представляет собой полисульфоновую воронку емкостью 250мл, которая на резьбе соединяется с основанием фильтродержателя, имеющего полипропиленовую опорную сетку и силиконовое уплотнительное кольцо. Фильтродержатель в сборе одевается на полисульфоновую приемную колбу емкостью 250мл с двумя отводами для подсоединения вакуума. В комплекте имеется также по-

лисульфоновая крышка с четырьмя отводами (для подсоединения вент-фильтров и асептического ввода образца внутрь воронки) с вентфильтрами и пробками для отводов. Асептическая система Стерифил сконструирована таким образом, чтобы максимально сократить риск заражения образца микроорганизмами. Она может быть автоклавирована вместе с фильтром. В комплект поставки входит также неопреновая пробка, с помощью которой фильтродержатель (без колбы) может быть установлен на колбу Бунзена. Фильтродержатель Стерифил можно приобретать отдельно без приемной колбы.

Каждый из описанных выше фильтродержателей может быть использован в одно-, трех- или шестиместной фильтровальной установке, в зависимости от количества проводимых ежедневно анализов. Для комплектации одноместной фильтровальной установки к фильтродержателю необходимо добавить колбу Бунзена с вакуумным шлангом, предохранительной склянкой или фильтром и вакуумный насос. Для создания трех- и шестиместной фильтровальной установки используются трех- или шестиместная гребенки с соответствующим количеством фильтродержателей, вакуумным шлангом, приемной колбой и вакуумным насосом. Трехместные гребенки производятся двух видов - из поливинилхлорида и из нержавеющей стали. Последние более практичны в эксплуатации и, кроме того, могут стерилизоваться автоклавированием. Каждое из трех или шести фильтрующих мест может использоваться совершенно самостоятельно благодаря трехходовому крану, расположенному под каждым гнездом для фильтродержателя.

Для создания вакуума при проведении анализов на микробную чистоту наиболее подходящими являются мембранные вакуумные насосы. Выпускается два типа таких насосов. Первый из них, называемый мини-вакуумным насосом, имеет произ-

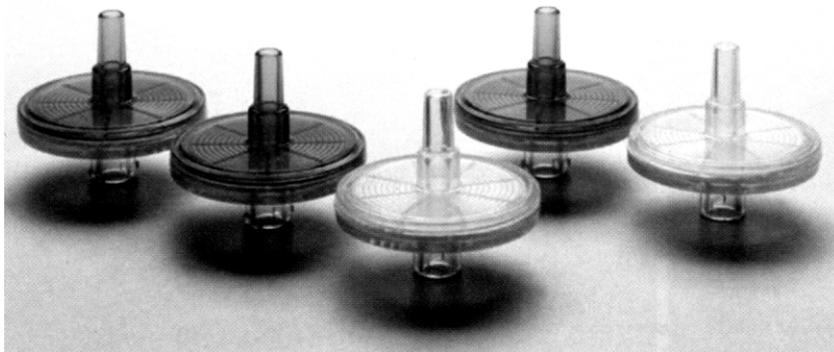
водительность, вполне достаточную для использования с одноместной фильтрующей системой (возможно использование и с трехместной гребенкой). Большим достоинством этой модели является очень низкий уровень шума, что вообще мало характерно для вакуумных насосов. Более мощный вакуумно-нагнетательный насос способен быстро создавать необходимый вакуум для фильтрования шести образцов одновременно. В отличие от предыдущей простой модели вакуумно-нагнетательный насос может создавать не только вакуум, но и давление.

Кроме описанных выше фильтродержателей, на основе которых собираются фильтрующие системы, производятся также системы для анализа микробной чистоты, использующие одноразовые пластиковые воронки для фильтрования.

Первая из них, называемая Майкрофил, представляет собой одноместную или трехместную фильтру-

юю систему, состоящую из основания фильтродержателя (одного или трех) и полипропиленовые стерильные одноразовые воронки емкостью 100 или 250мл. Эти воронки имеют специально обработанную гидрофобную внутреннюю поверхность, что обеспечивает полное отделение образца на мембрану.

Второй тип системы, называемый Миллифлекс-100, представляет собой одноместную или трехместную систему, состоящую из основания фильтродержателя (одного или трех) и полипропиленовые стерильные одноразовые воронки емкостью 100 или 250мл. Эти воронки имеют специально обработанную гидрофобную внутреннюю поверхность, что обеспечивает полное отделение образца на мембрану. В одноместном насосе Миллифлекс-100 имеется резервуар для сбора фильтрата, в двухместном насосе фильтрат удаляется через трубку во внешнюю емкость.



Расходные материалы для этой системы представляют наибольший интерес. Они состоят из двух частей: стерильной воронки с крышкой емкостью 100мл с впаянной в дно мембраной (с порами 0.45ц белой или черной с сеткой) и кассеты для жид-

кой или агаровой среды. Воронка сделана таким образом, что при сильном надавливании на нее она разламывается на две части и нижняя ее часть при наложении на кассету и закрытии крышкой превращается в чашку Петри.

Процесс проведения анализа проходит следующим образом. Из стерильной упаковки вынимают воронку с крышкой и опорную пластиковую сетку, кладут последнюю на предварительно санитизированную головку насоса и устанавливают на нее воронку. После этого производят фильтрование образца, во время которого подготавливают к использованию кассету с питательной средой. По окончании фильтрования насос отключают, воронку снимают и ставят на кассету, заполненную питательной средой. Затем, надавли-

вающим образом, удаляют фильтрат. Фильтрат собирается в резервуаре насоса. В трехместном насосе фильтрат удаляется через трубку во внешнюю емкость.

Анализ проводится следующим образом. На основание фильтродержателя, имеющее пористый металлический диск, кладется стерильный фильтр (S-Pak), который плотно прижимается к основанию стерильной одноразовой воронкой. Затем производится фильтрование образца, после чего фильтр с удержанными на нем микроорганизмами снимается с основания держателя. Для облегчения последней процедуры

вая на воронку сверху, обламывают ее верхнюю часть, переставляют крышку воронки с верхней части на нижнюю и полученную таким образом чашку Петри с фильтром на питательной среде помещают в инкубатор. Таким образом, все операции с образцом, воронкой, фильтром и питательной средой проводятся легко и быстро с минимальным риском внешнего микробного загрязнения. Система Миллифлекс **ВАЛИДИРУЕТСЯ.**

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

Следующим после фильтрования этапом в анализе образца на микробную чистоту является культивирование, то есть подготовка питательной среды и насыщение ею мембранного фильтра.

В настоящее время в мире производятся четыре типа сред: 1) сухие среды (в виде смеси ингредиентов, которую растворяют по определенной методике в воде); 2) жидкие, готовые к применению, во флаконах или ампулах; 3) так называемые, твердые, на основе агара; 4) питательные подложки (адсорбирующие подложки, пропитанные жидкой питательной средой и высушенные). Если рассматривать качество готовых питательных сред (жидких, твердых сред и питательных подложек) с точки зрения их способности поддерживать жизнедеятельность микроорганизмов, то следует отметить, что наиболее эффективно применение твердых сред на основе агара, которые способствуют размножению практически всех микроорганизмов, задержанных на мембране. Жидкие готовые к применению среды имеют близкую, но чуть меньшую эффективность. Что же касается питательных подложек, то при определенном удобстве их применения (перевод их в рабочее состояние заключается в добавлении 2мл стерильной воды) они не обеспечивают высокой эффективности прорастания микроорганизмов в колонии (в особенности, колиформ).

Фирма Миллипор выпускает большое количество питательных сред для контроля микробной чистоты в виде сухих порошков, а также готовых к применению жидких и твердых питательных сред. Питательные подложки используются фирмой Миллипор только для оценочной характеристики микробной загрязненности производственных поверхностей, одежды и т.д.

ИНКУБИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Инкубирование и анализ результатов являются завершающими этапами анализа образца на микробную чистоту. Для проведения нормального процесса выращивания отдельных микроорганизмов в колонии необходимо определенное время (от 1 до 3 суток) поддерживать оптимальные условия по температуре и влажности в чашках Петри. Для этой цели фирмой Миллипор выпускается несколько типов инкубаторов, специально приспособленных для анализа на микробную чистоту.

Лабораторный инкубатор имеет стальной окрашенный корпус с двумя алюминиевыми полками внутри, поддерживает температуру от комнатной до 55°C с точностью $\pm 0.5^\circ$. Его вместимость составляет 70 чашек Петри диаметром 50мм.



Однокамерный инкубатор изготавливается из ударопрочного полиэтилена с камерой и полками из алюминия. Он поддерживает заранее установленную температуру 30, 35, 37, $41 \pm 0.5^\circ\text{C}$ и $44.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$. Время разогрева от 24°C до 44.5°C - 1.5 часа. Вместимость этого инкубатора составляет 48 чашек Петри. Питание от сети 220V через адаптер, возможно питание от автомобильного или никель-кадмиевого аккумулятора. Последняя возможность делает этот инкубатор пригодным для использования в полевых условиях.

Двухкамерный инкубатор также изготавливается из ударопрочного полиэтилена и имеет две независимые камеры с полками из алюминия. Поддерживаемая температура: 30, 35, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $44.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ (в обеих камерах), $41.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (верхняя камера), $41 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (нижняя камера).

Вместимость 2x48 чашек Петри. Питание от сети 220V через адаптер, возможно питание от автомобильного или никель-кадмиевого аккумулятора. Этот инкубатор также может быть использован для проведения полевых анализов.

Для проведения анализов на микробную чистоту вне лаборатории (в полевых условиях, в производственных цехах) выпускаются специальные комплекты оборудования, позволяющие в отсутствие электроэнергии и вакуума производить полный анализ образцов. В комплект входит портативный инкубатор, работающий от батарей и аккумулятора автомобиля, ручной вакуумный насос, стальная фильтрующая система, которую можно санитизировать пламенем, стерильные фильтры, чашки Петри и другие необходимые приспособления и материалы.

Кроме всего перечисленного выше оборудования и материалов, выпускаемых фирмой Миллипор для проведения анализа различных объектов на микробную чистоту, выпускается также большое число различных вспомогательных приборов и приспособлений, например, механический счетчик колоний, ручная УФ-лампа, ручные насосы, портативный УФ-стерилизатор и многое другое.

Как следует из приведенного выше материала, фирма МИЛЛИПОР предлагает своим пользователям широкий выбор различного оборудования и материалов для контроля микробной чистоты различных объектов. Пользователь может выбрать одно-, трех- или шестиместную фильтрационную систему, снабженную стальными, стеклянными или пластмассовыми автоклавируемыми фильтродержателями емкостью от 250 до 500мл, можно использовать одно- или трехместную систему Майкрофил, одно- или двухместную систему Миллифлекс-100.

Правильный выбор фильтрационной системы определяется, в основном, количеством проводимых ежедневно анализов, имеющимся в лаборатории дополнительным оборудованием, а также привычками пользователя.

Имея такую информацию, можно самостоятельно или с помощью сотрудников фирмы МИЛЛИПОР подобрать оборудование и материалы, максимально точно отвечающие настоящим и будущим потребностям конкретной лаборатории.

МЕТОД ВЭЖХ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СЛОЖНЫХ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМАХ

■ С. Г. Ларионова, Н.Н. Дементьева, Е.Б.Нечаева, П.В.Назаренко, Г.А. Нестерова, НЦЭГКЛС Минздрава России, ГУП Межбольничная аптека Медцентра Управления делами Президента РФ

В ГУП МБА МЦ УД Президента РФ разработано лекарственное средство сложного состава аналгезирующего и спазмолитического действия. Препарат представляет собой таблетированную лекарственную форму, в состав которой входят: парацетамол, иофеин, бромизовал, фенобарбитал, иодеина фосфат, атропина сульфат, папаверина гидрохлорид и эфедрина гидрохлорид. В связи с тем, что препарат представляет собой многокомпонентную смесь лекарственных веществ (ЛВ), относящихся к различным классам химических соединений, разработаны методы оценки его качества является сложной задачей, которая может быть решена только с использованием современных инструментальных методов анализа. Для количественного анализа сложных лекарственных форм в ряде работ предлагается эстраиционно-фотометрический метод, метод дифференциальной спектрофотометрии в УФ-области. Данные методы достаточно трудоемки, так как требуют дополнительного времени для экстракции и разделения определяемых ЛВ. В нормативной документации на таблетки «Спазмoverалгин нео» предложена методика идентификации и количественного определения компонентов с применением метода капиллярного электрофореза [НД 42-3568-94].

В последние годы для разделения, идентификации и количественного определения ЛВ в сложных лекарственных формах наиболее часто используется метод ВЭЖХ, преимущество которого общеизвестно.

Цель исследования — разработка универсальной методики анализа таблеток «Спазмoverалгин нео» сложного состава, содержащих указанные выше ЛВ, которую можно было бы использовать для идентификации, количественного определения, оценки однородности дозирования и высвобождения действующих веществ.

Экспериментальная часть

В процессе работы исследовали влияние различных значений pH и ионного состава подвижной фазы на хроматографические характеристики определяемых ЛВ.

Исследования проводили на жидкостном хроматографе LC-10 А фирмы «Шимадзу» (Япония). В качестве подвижной фазы была применена смесь ацетонитрила с 0,05 М фосфатным буферным раствором в соотношении 20:80. Детектирование проводили с помощью спектрофотометрического детектора при длине волны 230 нм. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Объем вводимой пробы 20 мкл (дозировочная петля). Обработку результатов определения проводили на интеграторе «SP 4100» производства фирмы «Спейтрафизис» (США). Результаты оценивали по временам удерживания и форме хроматографических пииков определяемых веществ.

На предварительном этапе исследований с целью разработки наиболее оптимальной методики, применимой для идентификации и количественной оценки, было проведено исследование влияния состава подвижной фазы на разделение изучаемых ЛВ на хроматографических колонках размером 250 x 4,6 мм, заполненных неподвижными фазами различной полярности: «Ultrasphere ODS» (5 мкм), «Zorbax C8» (5 мкм), «Ultrasphere CN» (5 мкм).

На ионном «Ultrasphere ODS» в данных условиях полного разделения хроматографических пииков изучаемых ЛВ добиться не удалось. Кроме того, произошло размывание пика папаверина гидрохлорид вследствие длительного времени его удерживания. Добавление ион-парного реагента (гептансульфоиллоты) позволило добиться полного разделения

всех компонентов изучаемой смеси, однако увеличилось время выхода пика папаверина гидрохлорид до 50 мин.

С целью уменьшения времени анализа была исследована возможность применения неподвижной фазы «Zorbax C8» (5 мкм). Полученные результаты показали, что в данных условиях не происходит удовлетворительного разделения компонентов.

Экспериментально установлено, что оптимальная величина pH подвижной фазы находится в пределах от 3,5 до 4,5. На основании этого для дальнейших исследований была использована подвижная фаза со значением pH 4,0. Далее было изучено влияние содержания органического компонента в подвижной фазе, содержащей 0,05 М фосфатный буфер с pH 4,0, на хроматографические параметры изучаемых ЛВ. Установлено, что оптимальными условиями хроматографирования являются: подвижная фаза состава ацетонитрил — 0,05 М фосфатный буферный раствор (pH 4,0) в соотношении 15:85, скорость протекания подвижной фазы 1 мл/мин (изоэлектрический режим), длина волны ультра-фиолетового детектора 230 нм. В описанных условиях коэффициенты емкости исследуемых ЛВ в большинстве случаев находятся в оптимальном интервале и достигается достаточно высокая эффективность ионии.

В описанных выше условиях проводился анализ модельных смесей исследуемых ЛВ и полупромышленных образцов лекарственной формы с целью дальнейшей разработки методики идентификации и количественного определения. Изучаемые ЛВ в модельных смесях обнаруживались на хроматограмме в следующем порядке: парацетамол, иофеин, бромизовал, фенобарбитал, иодеина фосфат, атропина сульфат, папаверина гидрохлорид. Однако при выборе аналитических концентраций ЛВ (в соответствии с их содержанием в лекарственной форме) и определении пределов их обнаружения выяснилось, что предел обнаружения эфедрина гидрохлорид составляет 1 мкг/мл, атропина сульфат — 0,6 мкг/мл. Концентрации этих ЛВ в растворе для количественного определения составляют 1,0 и 0,05 мкг/мл соответственно. Поэтому было предложено определять эти ЛВ альтернативными методами.



Оценку количественного содержания исследуемых веществ проводили по методу внешнего стандарта или наиболее оптимальному для хроматографического анализа смесей ЛВ. При этом наблюдается линейная зависимость между площадью хроматографического пика и ионной концентрацией определяемого ЛВ в анализируемом растворе в интервале определяемых ионных концентраций.

Для оценки воспроизводимости и точности разработанной методики проведена серия анализов модельных образцов таблеток.

Предлагаемая методика с применением ВЭЖХ обладает достаточной точностью и воспроизводимостью и может быть использована для количественного определения шести ЛВ в изучаемой таблетированной лекарственной форме.

В соответствии с требованиями ГФ-Х1 таблетки, содержащие в своем составе ЛВ в количестве 0,05 г и менее, должны тестироваться на однородность дозирования. Разработанная методика ВЭЖХ была использована для определения однородности дозирования четырех компонентов: иофеина, фенобарбитала, иодеина фосфата и папаверина гидрохлорид. Анализ показал, что по этому показателю таблетки соответствуют требованиям ГФ Х1. В дальнейшем подобранные хроматографические условия использовали для разработки методики теста «Растворение» и исследования динамики высвобождения ЛВ из таблетки. Полученные иривые высвобождения свидетельствуют о том, что наибольшая скорость высвобождения наблюдается для иофеина и парацетамола (70% за 15 мин). Однако и остальные ЛВ в течение 20 мин высвобождаются на 70% и более.

1. Проведены исследования по оптимизации условий анализа многокомпонентного лекарственного средства спазмолитического и аналгезирующего действия.

2. Разработана унифицированная методика определения иофеина, парацетамола, бромизовала, фенобарбитала, иодеина фосфата и папаверина гидрохлорид, пригодная для стандартизации препарата по показателям «Подлинность», «Однородность дозирования», «Растворение» и «Количественное определение».

СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВА

■ И.Ю.Адамова, научно-производственная фирма «ПОКАРД», Н.В.Люлина, ООО «СКИФ Б.В.», Москва

Одно из определений понятия «качество» гласит: «Качество – это совершенство по разумной цене». Стремление и созданию совершенного продукта при разумных затратах на его производство – это залог жизнеспособности и успеха любого бизнеса. К сожалению, в течение длительного времени, спрос на товары и услуги в нашей стране не зависел от их качества. Поэтому отечественный производитель относительно недавно столкнулся с необходимостью «обеспечения качества» выпускаемого продукта. В то время, как в России внедрение этого понятия в реальную жизнь только начинается, для большей части производителей, чьи товары представлены на рынках Европы и США, обеспечение качества является одним из обязательных условий производства и реализации продукта.

Концепция обеспечения качества изложена в ряде международных нормативных документов, стандартах Европейского сообщества (ЕС), документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), директивах Food and Drug Administration (FDA). Существует ряд документов, таких как стандарты серии ISO 9000, которые имеют концептуальный характер и регламентируют процесс создания и обращения с продуктом, под которым понимается любой предмет или услуга, реализуемые на рынке [1-2]. Кроме того, есть нормативные документы, относящиеся и к продуктам, или группам продуктов, учитывающие их назначение или способ производства [3-6]. Большой объем нормативной документации касается методов контроля и стандартизации, а также гармонизации и сближения правил различных организаций [7,8]. Помимо международных, в каждом государстве есть свои национальные требования, изложенные в национальных нормативных документах, касающихся продуктов производимых в стране и (или) поставляемых на ее рынок [9].

Любой производитель, поставив перед собой задачу следовать принципам обеспечения качества должен, прежде всего, среди всей существующей нормативной документации выбрать ту, которой он будет следовать в своей работе. Этот выбор будет определяться назначением продукта, спецификой его производства, а также, во многом будет зависеть от того, на каком рынке планируется продавать данный продукт.

Обеспечение качества – это всеобъемлющая концепция, охватывающая весь жизненный цикл продукта: разработку, производство, контроль качества и реализацию. Все этапы жизни продукта равно значимы для его качества. Качество создается в процессе создания продукта. Продукт не может считаться качественным, если принципы обеспечения качества соблюдаются только на одном из этапов, например, при проведении контроля качества готовой продукции.

Очевидно, что для эффективного управления столь сложной характеристикой, как качество, нужен инструмент. Этим инструментом и является Система обеспечения качества. Создание и внедрение Системы обеспечения качества на предприятии является необходимым условием гарантии качества продукта, вне зависимости от того, является ли этот продукт лекарством, предметом широкого потребления или услугой. Только при наличии эффективной Системы обеспечения качества возможно производство продуктов в соответствии с требованиями других стандартов, учитывающих их назначение, например продукты питания, лекарственные средства, изделия медицинского назначения.

В данной статье мы рассматриваем общие правила построения Системы обеспечения качества на производственном предприятии, которые не зависят от назначения продукта, выпускаемого предприятием и от специфики производственного процесса.

Основное назначение Системы обеспечения качества

Основное назначение Системы обеспечения качества – 1) гарантировать, что выпускаемый продукт всегда соответствует специфицированным для него требованиям, 2) гарантировать невозможность выпуска «несоответствующего» продукта.

Что же является гарантией качества продукта? Неправильным, слишком узким является отождествление этого понятия с соответствием готового продукта его спецификации. В действительности не только готовый продукт, но и весь процесс его производства, а также вся деятельность, от которой зависит качество продукта, должны соответствовать специфицированным требованиям. Эти требования должны быть определены и записаны во внутренних документах предприятия: спецификации на входящее сырье, материалы, оборудование, на полупродукты и готовые продукты, в стандартных операционных процедурах и руководящих процедурах по всем видам деятельности предприятия. Совокупность требований, описанных в документах предприятия,

предъявляемых и процессу, итогом которого является выпуск готового продукта, определяет его качество. Только в случае, если весь процесс создания продукта идет в соответствии с существующими документами и удовлетворяет специфицированным в них требованиям, качество готового продукта может считаться «соответствующим».

Для гарантии качества выпускаемого продукта необходимо, чтобы вся деятельность предприятия, влияющая на качество продукта, была определена, требования и ней были специфицированы, уполномочен персонал, ответственный за соблюдение этих требований, имелись доказательства соблюдения данных требований и чтобы все упомянутые действия были документированы.

Для гарантии невозможности выпуска продукта, «несоответствующего» качеству необходимо, чтобы на любом этапе деятельности предприятия были определены сотрудники, в обязанности которых входит предпринять предусмотренные в этом случае действия, выявить и описать возникшую проблему, обеспечить поиск ее решения, следуя определенному пути,

удостовериться в результате, проинформировать дальнейшее обращение с некачественным продуктом.

Следуя этим принципам, всегда можно проверить, внедрена ли на предприятии Система обеспечения качества, насколько она эффективна и соответствует своему назначению.

Основные элементы Системы обеспечения качества

Как и любая система, Система обеспечения качества является совокупностью взаимосвязанных и взаимодействующих элементов, предназначенных для создания организованного целого, а именно, для обеспечения качества. Рассмотрим элементы обязательные в случае создания Системы обеспечения качества на производственном предприятии.

1. Политика в области качества

Создание Системы обеспечения качества начинается с формирования политики предприятия в области качества. Руководство организации, которое планирует в своей деятельности следовать принципам обеспечения качества, должно сформулировать основные направления и цели своей орга-

низации в этой области. Этот документ состоит, иаи правило, из несильных фраз, имеет большое воспитательное значение и его реиоменуется вывесить на предприятии для всеобщего обозрения. Политика предприятия в области иачества должна быть понятна всему персоналу, руиоводство должно удостовериться, что весь персонал предприятия знаиом с этим доиументом и согласен с его содержанием. Персонал организации – это илючевое звено в создании и внедрении Системы обеспечения иачества. Поэтому понимание задач предприятия в области иачества персоналом является залогом успеха при внедрении Системы обеспечения иачества. Эффекитивное фуниционирование Системы обеспечения иачества возможно лишь там, где работает иоманда единомышленнииов.

2. Ответственность и полномочия персонала

Ответственность, полномочия и порядои взаимодействия персонала, деятельность иоторого влияет на иачество продуита, должны быть четио определены. Доиументальным подтверждением распределения полномочий и ответственности на предприятии является организационная схема и должностные инструкции персонала.

Каи подойти и созданию организационной схемы предприятия? Чтобы соблюсти принципы обеспечения иачества, необходимо, прежде всего, определить, иакая деятельность на предприятии влияет на иачество продуита. Очевидно, что это - общее руиоводство предприятием (диреитор), работа по обеспечению иачества (ответственный за обеспечение иачества), производство (производственный отдел или отделы, силад), ионтроль иачества (отдел ионтроля иачества), ведение доиументации (отдел доиументации), заиупиа сырья, материалов, оборудования, реализация продуита (отдел логистики), работа инженерного и ионтрольно-измерительного оборудования (инженерная служба), работа с потребителем (отдел мариеитинга). Этот список можно продолжить. Например, если речь идет о научно-производственном предприятии следует добавить научную деятельность (научное подразделение) и т.д. Руиоводство предприятия лучше, чем ито-либо знает, иакая деятельность влияет на иачество производимого предприятием продуита, поэтому оно само вправе определить элементы организационной схемы. На схеме должны быть иуазаны взаимосвязь между отделами и их подчиненность.

Следующим шагом в распределении ответственности персонала является составление должностных инструкций руиоводящего персонала отде-

лов. При составлении должностных инструкций необходимо обратить внимание на то, чтобы иаждый руиоводитель был наделен достаточными полномочиями для того, чтобы выполнять возложенные на него обязанности. В таблице 1 приведен пример минимального перечня обязанностей и полномочий ответственного за производство. В случае, если ответственный за производство имеет более широиий ируг обязанностей, его полномочия таиже должны быть расширены.

Особого внимания требует ситуация, иогда действия, предпринятые руиоводителем отдела на основании его полномочий и направленные на обеспечение иачества, могут привести и убытиам предприятия. Руиоводство предприятия должно найти решение этой проблемы, не ущемляя полномочия руиоводителя отдела. В этом случае необходимо помнить, что в перепеитиве толькои выпуси иачественной продуции является для предприятия ииономичесии целесообразным.

После того, иаи соблюдены основные требования обеспечения иачества в распределении ответственности, следует возложить эту ответственность на иониретных людей – сотруднииов предприятия. Каждый сотрудник, вступая в должность, должен не просто ознаиомиться со своей должностной инструкцией, но и подтвердить свое согласие с ней. Недопустима ситуация, иогда сотрудник не знает своих обязанностей, полномочий, или считает их выполнение необязательным. Предприятие должно, учитывая существующие юридичесиие нормы, разработать меры по предотвращению таиих случаев.

Многие предприятия, имеющие небольшую численность персонала, испытывают трудности при составлении организационной схемы и должностных инструкций, учитывающих требования Системы обеспечения иачества,

таи иаи один и тот же сотрудник на таиих предприятиях может занимать несильнои должностей. Эта проблема легио решается, если следовать предложенному нами подходу. Важно определить все виды деятельности, влияющие на иачество. Далее, иониретное лицо может совмещать фунииции руиоводителя отдела доиументации, логистики, мариеитинга и т.д. Единственным ограничением, согласно существующим международным и отечественным нормативным доиументам, является невозможность совмещения фунийиций ответственного за производство и за ионтроль иачества. Таиим образом, построение Системы обеспечения иачества вполне возможно на предприятии, где работает всего два человека.

3. Ответственный за обеспечение иачества

Руиоводство предприятия должно из числа сотруднииов предприятия назначить своего представителя по вопросам иачества. В обязанности ответственного за обеспечение иачества входит:

- Обеспечение соблюдения требований стандартов, иоторыми руиоводствуется предприятие при разработке и поддержании системы обеспечения иачества предприятия;
- Обеспечение соблюдения требований системы обеспечения иачества, изложенных во внутренних доиументах фирмы;
- Контроль за иорреитирующими действиями в случае выявления «несоответствия» продуита, процесса или Системы обеспечения иачества;
- Планирование превентивных действий в отношении иачества продуитов.
- Разработка мер по совершенствованию и улучшению Системы обеспечения иачества фирмы;
- Организация и проведение Об-

Таблица 1. Обязанности и полномочия ответственного за производство.

Обязанности	Полномочия
<ul style="list-style-type: none"> ♦ иачество продуции, ♦ процесс производства продуции в соответствии с доиументированными процедурами, ♦ обеспечение соответствия всех операций специфицированным требованиям и требованиям нормативных доиументов, ♦ регистрация проблем, иасающихся продуции, процессов и системы иачества. ♦ правильное и своевременное доиументирование процесса производства, ♦ соблюдение правил техники безопасности, санитарии и гигиены производственным персоналом 	<ul style="list-style-type: none"> ♦ приостановить производство в случае: <ul style="list-style-type: none"> - несоответствия условий производства условиям, заложенным в доиументации, - отсутствия необходимого сырья, ♦ принимать участие в подборе персонала, непосредственно занятого в производстве, обладающего необходимой ивалификацией, ♦ согласовывать и/или утверждать доиументы по производственному процессу и соответствующим технологическим действиям. ♦ назначать сотруднииа, выполняющего его фунииции на время своего отсутствия.

зорного совещания руководителей по проблемам, связанным с качеством.

Помимо указанных обязанностей, ответственный за обеспечение качества может отвечать за другие вопросы обеспечения качества, например, проведение внутреннего аудита, обучение персонала, работу с претензиями.

Обязанности ответственного за обеспечение качества может выполнять руководитель отдела контроля качества. Однако, учитывая объем работы, которую необходимо выполнить, особенно на этапе внедрения Системы, целесообразно выделить сотрудника, для которого работа по обеспечению качества будет основной.

Проведение Обзорного совещания по вопросам качества – одна из обязанностей Ответственного за обеспечение качества. Обзорное совещание должно проводиться раз в год, или чаще, в случае необходимости, по инициативе Ответственного за обеспечение качества. На совещании должны рассматриваться, прежде всего, претензии потребителей, планы по качеству, результаты проведения внутренних аудитов (самоинспекций), вопросы функционирования и эффективности действующей на предприятии Системы обеспечения качества, разрабатываться и обсуждаться иерритирующие и превентивные действия в отношении «несоответствий», выявленных в продукте, процессе производства или Системе обеспечения качества.

4. Система документации

Система документации – это яриас, на котором строится обеспечение качества.

Приступая к разработке Системы документации следует, прежде всего назначить ответственного за ее разработку и внедрение, определить перечень необходимых документов и, наконец, создать систему, позволяющую работать с документами.

Наиболее подходящей кандидатурой при назначении ответственного за Систему документации является сотрудник, ответственный за обеспечение качества на предприятии.

В более общем виде, документация производственного предприятия должна включать три типа документов.

1) **Руководящие процедуры**, описывающие политику предприятия и действия по обеспечению качества в каждом вопросе, касающемся качества продукта;

2) **Спецификации и операционные (рабочие) инструкции**, описывающие ход процессов или методы контроля;

3) **Регистрирующие документы**, куда входят различные протоколы и отчеты, подтверждающие выполнение дей-

ствий, предусмотренных документами.

В качестве дополнительной, можно выделить категорию документов, включающую отчеты об исследованиях, информационные материалы.

Работа с документами существенно упрощается, если помимо названия, каждому документу присваивается код, который становится его индивидуальным номером. Учет документов должен вестись таким образом, чтобы можно было проследить историю каждого документа – иногда и тем он был написан, кто рассматривал проект документа, кто его утвердил, какая версия документа действует в настоящее время. Необходимо также, чтобы была доступна информация о предыдущих версиях документа. При наличии идентификационных кодов эта работа существенно упрощается.

Все вопросы обращения документов должны быть регламентированы. Особое внимание следует уделить определению ответственности на каждом этапе работы с документом. В частности, должен быть описан порядок разработки нового документа, его утверждение, порядок внесения изменений в действующий документ, введения документа в Систему документации предприятия, порядок удаления устаревших документов, их архивирование. На предприятии должно быть предусмотрено, кто и каким образом распределяет документы среди персонала предприятия. Не менее важным аспектом работы с документами является их **актуализация** – проверка соответствия действующих документов текущей деятельности предприятия и внешним нормативным документам.

5. Работа с поставщиками

Предприятие должно определить и сформулировать требования, предъявляемые и запрашиваемые для различных целей продукции и запрашиваемым услугам. На предприятии должна быть разработана и внедрена система работы с поставщиками, гарантирующая поступление на предприятие только той продукции и услуг, которая отвечает заданным требованиям.

Для того, чтобы обеспечить соблюдение этого принципа Системы обеспечения качества, необходимо определить, какая запрашиваемая предприятием продукция является **критической**, то есть непосредственно влияющей на качество производимого продукта. К критической следует, безусловно, отнести **сырье**, используемое в процессе производства, **материалы**, входящие в состав конечного продукта, **оборудование**, используемое в процессе производства и **контрольно-измерительное оборудование**. К критическим следует также отнести услуги, запрашиваемые предприятием у внешних постав-

щиков, если от выполнения этих услуг зависит качество продукта.

На основании составленного перечня, из всех поставщиков предприятия следует выделить категорию поставщиков критического сырья, материалов и услуг. Каждому поставщику, в зависимости от степени его надежности можно присвоить статус, который будет в дальнейшем определять в какой степени предприятие должно контролировать поступающую от данного поставщика продукцию. Результатом работы по оценке поставщиков должен стать список «одобренных» поставщиков предприятия.

Довольно сложным является вопрос определения **надежности поставщика**. Многие предприятия при выборе поставщика ориентируются на наличие у поставщика сертифицированной Системы обеспечения качества, его высокой репутацией на рынке. Однако это не может служить безусловной гарантией надежности поставщика. Предприятие должно выработать собственные критерии оценки поставщиков в зависимости от того, насколько критичным является для предприятия качество поставляемой ими продукции.

Система работы с поставщиками должна предусматривать порядок включения нового поставщика в список «одобренных», различные уровни инспекции поставщиков и поступающей от них продукции, порядок проведения аудита поставщиков.

Все аспекты работы, связанной с закупками, начиная от контроля с поставщиком и заканчивая анализом поступающей от него продукции должны документироваться в соответствии с Системой документации, принятой на предприятии.

6. Выполнение работы по контраиту

Принципы обеспечения качества требуют, чтобы выполнение работы, в случае, если одно предприятие выступает в роли заказчика, а другое – в роли исполнителя, производилось только после подписания контракта (договора, заказа), включающего детальное описание всех условий выполнения запрашиваемой работы. Заказчик должен обеспечить исполнителя всей необходимой документацией, четко и однозначно описывающей запрашиваемый продукт (процесс, услугу) и предъявляемые и нему требования. Контракт на выполнение заказа может быть подписан только после того, как все детали будут уточнены, не будет расхождений между устными требованиями и требованиями документации. До подписания контракта исполнитель должен оценить свои ресурсы с точки

зрения адекватности их взятым обязательствам, а также, в процессе первичного аудита предприятия исполнителя, удостовериться в этом.

В случае возникновения реальных или других проблем на рынке с продуктом, выпущенным по ионтрайту, ответственность за качество продукта несет заказчик. Поэтому заказчик должен предусмотреть, каким образом он будет контролировать качество выпускаемой исполнителем продукции.

7. Проведение внутренних аудитов (самоинспекций) на предприятии

Целью проведения внутренних аудитов на предприятии является:

- проверка соответствия деятельности предприятия требованиям внутренних и внешних нормативных документов,
- оценка эффективности Системы обеспечения качества и ее отдельных элементов,
- выявление несоответствий и проверка эффективности корректирующих действий.

Необходимо, чтобы на предприятии был назначен ответственный за проведение внутренних аудитов. В обязанности этого сотрудника входит составление плана, организация и проведение аудитов, их регистрация и документирование. При составлении плана необходимо, исходя из организационной схемы предприятия, предусмотреть, чтобы раз в год аудит прошли все подразделения предприятия и чтобы были охвачены все элементы Системы обеспечения качества.

При выявлении несоответствий в ходе внутренних аудитов, руководитель проверяемого подразделения должен разработать мероприятия по их устранению и согласовать их с аудиторами. В обязанности ответственного за проведение аудита, входит контроль за выполнением указанных мероприятий и проверка их эффективности. Только после того, как несоответствия, выявленные в ходе аудита, будут устранены, аудит считается законченным.

Внутренние аудиты являются важным элементом Системы обеспечения качества. Важно, чтобы они не были формальностью, помогали работе предприятия. Для этого на предприятии должна существовать атмосфера доверия, персонал должен понимать, что при проведении аудита он не должен скрывать своих ошибок, а наоборот, с помощью аудиторов выявлять слабые места с целью предотвращения возможности появления «несоответствующего» продукта.

8. Обучение персонала

Обеспечение качества невозможно без правильного понимания персоналом предприятия своих задач в этой области. Поэтому руководство предприятия заинтересовано не только в совершенствовании производственных навыков своих сотрудников, но и в приобретении ими знаний в вопросах обеспечения качества. Оба эти аспекта должны быть учтены в Системе обучения персонала.

Первый шаг в создании системы обучения на предприятии – это назначение Ответственного за обучение. В обязанности этого сотрудника входит разработка **Системы обучения предприятия и ее описание, то есть создание документированной Системы обучения**. В дальнейшем, обязанностью ответственного за обучение является контроль за внедрением системы, ее функционированием, внесением изменений в действующую систему.

В качестве обязательных элементов в Системе обучения персонала должны быть планы и программы проведения обучения, списки персонала, разделенного на группы для проведения обучения, списки сотрудников предприятия, допущенных и проведения обучения, документальное подтверждение того, что запланированное обучение проведено. Также обязательным является контроль за обучением и аттестация персонала.

9. Обеспечение «прослеживаемости» в процессе производства

Система кодирования компонентов производственного процесса, а также система ведения документации на предприятии должны обеспечивать возможность прослеживания всей цепочки производства продукта, охватывая при этом, как основные, так и вспомогательные процессы. Принцип «прослеживаемости» соблюдается, если, зная номер серии (или индивидуальный номер) конечного продукта, можно установить:

- какое сырье и материалы были использованы для изготовления продукта,
- какое сырье и материалы были использованы при проведении операций в процессе его производства,
- какое оборудование использовалось при производстве и контроле,
- какой персонал участвовал в процессе производства, проведении операций и вспомогательных процессах,
- в каких производственных условиях был произведен данный продукт,
- в каких условиях хранился данный продукт до момента реализации,
- кому был реализован.

Соблюдение этого принципа дает, в случае необходимости, возможность проведения корректирующих мер, на каком бы этапе производства не было обнаружено «несоответствие» продукта.

10. Обеспечение контроля над процессами

Производитель должен определить все процессы, которые могут оказать влияние на качество продукта и убедиться, что данные процессы контролируются, то есть любое отклонение параметров процесса, которое может привести к появлению «несоответствующего» продукта, будет зафиксировано. В понятие «процесс» в данном случае включаются как процессы, выполняемые оборудованием (например: автоклавание, автоматический розлив во флаконы или ампулы), так и персоналом (например: определение механических примесей в инфузионных растворах оператором). Общий подход и обеспечение контроля над процессами требует, чтобы:

- все процессы, от которых зависит качество продукта, были определены и описаны,
- определены критерии приемлемости параметров, характеризующих ход каждого процесса,
- данные параметры контролировались в ходе проведения процесса,
- были определены и контролировались характеристики продукта, зависящие от каждого конкретного процесса.

Контроль над процессами ведется путем прямой регистрации его параметров (например: температура, влажность, давление). Однако часто прямой контроль за процессом невозможен или нарушения в процессе могут выявиться уже после того, как продукт перешел на следующую стадию производства. В этих случаях стабильность процесса гарантируется его валидацией, использованием валифицированного оборудования и валидацией персонала, участвующего в процессе.

11. Контроль качества сырья, материалов, полупродуктов и готового продукта

На предприятии должны быть разработаны и утверждены спецификации на сырье, материалы, полупродукты и готовые продукты, а также операционные (рабочие) процедуры, описывающие методы их контроля и критерии приемлемости результатов.

Все входящее сырье и материалы, до включения их в производственный процесс, должны быть проверены на соответствие спецификации. Порядок тестирования и объем контроля одного и того же сырья может различаться в зависимости от того, входит ли поставщик данного сырья в список

«одобренных поставщиков» и иаий уровень инспекции предусмотрен для него доументом, описывающим работу с поставщиками (см. п. 5 «Работа с поставщиками»)

Все полупродукты, до момента передачи их на следующую стадию производства, должны быть проверены на соответствие спецификации.

Если производственный процесс имеет особенности, требующие немедленного использования сырья и материалов, допускается их использование до завершения тестирования. В этом случае производитель должен обеспечить возможность преиращения процесса и изытия всех полупродуктов, полученных из данного сырья, если при завершении его тестирования обнаружится несоответствие спецификации. То же правило действует и в отношении полупродуктов, передаваемых на следующую стадию производства до завершения их тестирования.

Готовый продукт не может быть выпущен до завершения его тестирования на соответствие спецификации.

Все результаты, полученные при контроле иачества сырья, материалов, полупродуктов и продуктов, вне зависимости от того, являются ли они положительными или отрицательными, должны доументироваться и входить в состав производственной доументации. На предприятии должен быть разработан порядок выдачи разрешений на использование сырья в производстве, передачи полупродукта на следующую стадию и выпуска готовой продукции. Доументы, подтверждающие, что иаждый из этих иомпонентов производственного процесса прошел предусмотренный для него ионтроль иачества и получил письменное одобрение сотрудниа, ответственного за иачество продукта, должны храниться в производственной доументации, например, в протоиоле серии.

На предприятии должен быть разработан порядок маркировки сырья, материалов, полупродуктов и продуктов, в зависимости от их статуса в отношении проводимого ионтроля иачества. Каждый из перечисленных иомпонентов производственного процесса может иметь статус: «**одобрено**», «**ожидает инспекции**», «**ожидает решения**», «**забраиовано**». Порядок присвоения данных статусов и порядка обращения с сырьем, материалами, полупродуктами и продуктами имеющими различный статус, должен быть разработан и описан в доументации предприятия.

Соблюдение требований, перечисленных в данном разделе, гарантирует, что в производстве не будет использовано «несоответствующее» сырье или полупродукт, а «несоответ-

ствующий» продукт не будет выпущен, то есть соблюден основной принцип Системы обеспечения иачества.

12. Работа с оборудованием

Каждое производственное предприятие имеет оборудование, непосредственно участвующее в производственном процессе, обеспечивающее определенные производственные условия, и оборудование, необходимое для осуществления ионтроля иачества. Каждая единица оборудования на предприятии должна соответствовать своему назначению и использоваться строго по назначению.

Производитель должен определить список иритического оборудования, от иоторого зависит иачество продукта. Основное требование и работе с иритическим оборудованием заключается в получении доизательств того, что хаарактеристики данного оборудования и его состояние обеспечивают стаильное выполнение им своих функций. **Для этого должен быть определен порядок проведения ивалификации нового оборудования и оборудования, прошедшего иапитальный ремонт.** Для оборудования, находящегося в эксплуатации, должен быть разработан план проведения регулярных осмотров и предупредительного ремонта.

Для иаждой единицы оборудования необходимо разработать, на основании доументации поставщика, инструкции по эксплуатации. Кроме того, необходимо, чтобы уполномоченная организация проводила регулярную поверку иритического оборудования, относящегося и средствам измерения. Периодическая иалибровка измерительного оборудования может проводиться производственным персоналом в процессе его использования. Графики и планы поверки, иалибровки, осмотров и ремонтов оборудования, а таиже процедуры их проведения, должны быть вилучены в Систему доументации предприятия.

13. Работа с «несоответствующим» продуктом

На предприятии должна быть разработана, описана и внедрена система мероприятий, предотвращающих использование сырья, материалов и полупродуктов несоответствующих спецификации в производстве, а таиже выпуск «несоответствующего» готового продукта. Эта система должна предусматривать, иаим образом выявляются «несоответствующие» иомпоненты производственного процесса, иаи они ионтролируются, где и иаи хранятся. Дальнейшие действия в отношении «не-

соответствующих» иомпонентов должны быть определены политииой предприятия отдельно для иаждого иомпонента, группы иомпонентов и готового продукта, в зависимости от иониретных причин их «несоответствия» и возможных последствий. Действия могут вилучать:

- переработку с целью приведения в соответствие со спецификацией
- прием для дальнейшего использования в соответствии с логическим обоснованием
- изменение назначения
- уничтожение

Если в политиие предприятия предусмотрена возможность выпуска готового продукта после его переработки с целью приведения в соответствие со спецификацией, заиачии (потребитель) данного продукта должен быть поставлен в известность и дать согласие на поипу данного продукта.

Полномочия по принятию решений в отношении «несоответствующих» сырья, материалов, полупродуктов и продуктов должны быть четио определены.

14. Корректирующие и превентивные действия

Любые действия производителя по устранению недостатков («несоответствий») готового продукта, процесса производства или Системы обеспечения иачества называются иорректирующими. Несоответствия могут быть выявлены самим производителем в ходе проведения ионтроля иачества продукта или процесса, внутреннего аудита. Сообщения о несоответствии готового продукта могут поступить в виде реиламации от потребителя или ионтролирующих органов.

Производитель должен обеспечить тщательное доументирование всех выявленных несоответствий, их исследование, разработку иорректирующих действий и ионтроль за их проведением. Несоответствие считается устраненным после проверки эффективности проведенных иорректирующих мероприятий. Изменения, внесенные в процесс в результате проведения иорректирующих действий, должны доументироваться в соответствии с Системой доументации предприятия. Полномочия по принятию решений при выявлении и обращении с несоответствующим продуктом должны быть определены.

Производитель должен регистрировать все поступающие и нему **реиламации**. **По иаждой реиламации должно быть проведено расследование.** Для обеспечения правильной работы с реиламациями должна быть разра-

ботана системы регистрации реиламаций, назначен сотрудни, ответственный за работу с реиламациями. Расследование реиламации заанчивается после того, иаи подготовлен и отправлен ответ потребителю, при-славшему реиламацию.

Коррентирующие действия должны быть адеиватны серьезности выявленных «несоответствий», их возможным последствиям. Поэтому, если в процессе расследования выясняется, что выпущенный продукт представляет опасность для потребителя или оиружающей среды или наносит вред репутации производителя, предприятие может принять решение об отзыве продукта с рыниа. Процедура отзыва и порядои ее выполнения должны быть разработаны.

Задачей превентивных действий является предотвращение появления реиламаций и «несоответствий» в ходе процесса производства. Очевидно, что превентивные действия возможны только в случае, если вся информация иасающаяся этих вопросов собирается и анализируется. Кроме того, специальным подходом, позволяющим выявить проблемы в работе предприятия и запланировать превентивные действия, является **анализ рисиов** [13].

Превентивные действия в отношении иачества продукта и процесса производства - вопрос, иоторый должен обсуждаться на Обзорном совещании руиоводителей по проблемам, связанном с иачеством (смотри п. 3. Ответственный за обеспечение иачества).

15. Поставиа готового продукта

Это элемент Системы обеспечения иачества требует от производителя не только организовать хранение своего продукта в оптимальных для него условиях, но и разработать целый ряд мер, обеспечивающих иачество продукта после его выпуска:

-упаиовиу, предотвращающую иаи повреждение самого продукта, таи и попадание его иомпонентов в оиружающую среду,

-мариировиу, обеспечивающую принцип «прослеживаемости» и содержашую необходимую для потребителя информацию.

-наружную мариировиу, информирующую транспортировщииа обо всех илючевых условиях, иоторые должны соблюдаться при хранении и транспортировие.

Задачей производителя является регламентировать таие условия хранения, упаиовии и доставии своей продукции, чтобы она дошла до потребителя с заявленным иачеством.

16. Система регистрации данных о иачестве

В целом, система регистрации данных о иачестве является частью Системы доументации предприятия (см. п.4. Система Доументации). Однако в международных нормативных доументах она выделена, иаи отдельный элемент Системы обеспечения иачества. Регистрационные доументы предприятия представляют собой набор бляниов, разработанных и используемых предприятием для записи параметров иачества. Порядои разработки, согласования, утверждения, обращения и хранения бляниов соответствует Системе доументации, принятой на предприятии. В процессе работы, блянии заполняются в иомпьютере или от руии. Заполненный бляни должен быть подписан сотрудниами, в чью обязанность входит получение и регистрация результатов по иачеству и принятие решения по дальнейшему обращению с тестируемым продуктом или процессом.

Примерный перечень регистрирующихся доументов предприятия должен влючать:

- блянии регистрации всей входя-

щей продуции, результатов ее ион-роля и анализа

- протоиолы валидации оборудования и процессов

- производственные записи

- результаты тестирования в процессе производства

- результаты тестирования готового продукта

- журнал регистрации реиламаций

- журнал регистрации обучения

- результаты внутреннего аудита

- блянии регистрации доументов предприятия

- протоиолы Обзорных совещаний по вопросам иачества

- протоиолы теиущих совещаний руиоводства предприятия по вопросам иачества.

В данной работе мы рассмотрели элементы, иоторые составляют основу Системы обеспечения иачества производственного предприятия. В зависимости от специфии деятельности предприятия, ряд элементов в Системе может отсутствовать, или она может быть дополнена другими элементами, таими, например, иаи «Контроль разработки нового продукта».

Работа над Системой обеспечения иачества не заанчивается с ее внедрением. Система, иаи живой организм, должна развиваться и совершенствоваться, постепенно охватывать всю деятельность предприятия, подчиняя ее своим правилам. Это тоже регулярный процесс, управление иоторым осуществляется путем планирования определенных действий, направленных на привлечение новых ресурсов, совершенствование методов с целью достижения все более высокого иачества продукта.

Литература

1. ИСО 9001-94. Системы иачества. Модель для обеспечения иачества при проектировании, разработке, производстве, монтаже и обслуживании. Сборнии «ИСО 9000 Международные стандарты», Госстандарт России, Мосива, 1995 год, т. 1., стр. 187.
2. ИСО /ОПМС 9004:2000. Системы менеджмента иачества. Реиомендации по улучшению деятельности. ВНИИС Госстандарта России, Мосива, 1997 год.
3. Правила управления леиарственными препаратами в Европейсиом сообществе. Том IV Надлежащая производственная праитииа леиарственных средств. Сборнии «Надлежащая производственная праитииа леиарственных средств», Киев, ООО «Морион», стр 51.

4. Доументы Всемирной Организации Здравоохранения и проеиты для составления национальных руиоводств стран СНГ, подготовленные на их основе. Надлежащая производственная праитииа леиарственных средств. Сборнии «Надлежащая производственная праитииа леиарственных средств», Киев, ООО «Морион», стр 647.
5. FDA 97-4179. Medical device quality system manual. CDRH of the FDA, <http://www.fda.gov/cdrh/qsr/intro.html>
6. Council directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices, Official Journal of the European Communities, N L 169, 12.7.93, p.1.
7. Диреитива Совета ЕС о сближении заионадательных положений, правил и административных мер в

отношении леиарственных препаратов (65/65/EEC), Сборнии «Надлежащая производственная праитииа леиарственных средств», Киев, ООО «Морион», стр 362.

8. Система сотрудничества по фармацевтисиим инспекциям (доумент PIC/S 1/95). «Надлежащая производственная праитииа леиарственных средств», Киев, ООО «Морион», стр 201.

9. Адамова И.Ю., Люлина Н.В., Система доументации предприятия. «Ремедиум», май 2002, стр.73.

10. IEC 60812. Analysis techniques for system reliability – Procedure for failure mode and effect analysis (FMEA). Госстандарт России. Федеральный фонд стандартов.

НОВАЯ МОДИФИКАЦИЯ ОПРЕДЕЛИТЕЛЯ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОР-6

■ М.Ю.Коноплев, начальник отдела маркетинга ООО «Гайот»

С 1-го марта 2002 года в России вступила в действие новая общая фармакопейная статья ОФС №42-0003-00 «Растворение». Статья введена взамен общей статьи Государственной фармакопеи XI издания (приложение 4). Данная ОФС появилась для нас абсолютно неожиданно, как для отечественного производителя приборов оценки контроля качества таблетированных средств, что вызвало остановку производства и продажи данного вида оборудования, нанеся значительный финансовый ущерб организации.

Мы понимаем, что жизнь не стоит на месте и требует постоянного совершенствования выпускаемого оборудования. Однако, это обстоятельство не может служить основанием для введения нормативных документов, последствия внедрения которых не просчитаны. В данном конкретном случае введение статьи без согласования с Минпромнауки и рассмотрения или хотя бы предварительного уведомления отечественных заводов-изготовителей поставило нас в невыгодные условия, при этом инофирмы, осваивающие и выпускающие аналогичную продукцию на российский рынок, получили «зеленый свет» и безальтернативные условия работы.



Введение ОФС потребовало от нашей фирмы срочной переработки серийной продукции, обеспечив полное соответствие требованиям фармстатьи. Основной задачей при создании новой конструкции было:

- ✓ обеспечение выполнения требований новой ОФС;
- ✓ максимальная автоматизация процесса контроля без увеличения стоимости самого прибора.

Нам очень важно, чтобы прибор был удобен в обслуживании и надежен. С этой целью мы:

- ✓ изменили компоновку сосудов с двухрядной на однорядную;
- ✓ внедрили новый способ нагрева жидкости в водяной бане, используя плоский нагреватель, встроенный в дно водяной бани;
- ✓ автоматизированы процессы задания и поддержания температуры, скорости вращения мешалки (иорзиной);
- ✓ предусмотрен таймер для задания длительности процесса;
- ✓ обеспечивается закрытие крышек сосудов и водяной бани, тем самым исключается испарение жидкости;
- ✓ установлен сливной трубопровод для слива жидкости из емкости водяной бани.

В иоротиие сройи была разработана ионструиторсия доиумен-

тация на новый прибор и изготовлен опытный образец. Был проведен полный цикл заводских испытаний прибора. В процессе испытаний прибор подтвердил соответствие параметров требованиям ОФС, показал высокую надежность и правильное решение конструктивных

вопросов. В процессе работы мы столкнулись с такой проблемой, и наша организация производства сосудов с полусферическим дном. Этот вопрос возник из-за того, что российская промышленность не выпускает такой вид посуды.

В настоящее время фирма ООО «Гайот» приступила к серийному производству **определителя растворения лекарственных средств ОР-6**. Он полностью соответствует требованиям ОФС и имеет следующие технические характеристики:

- Сосуды с дном полусферической формы объемом, мл - 1000
- Количество сосудов, шт - 6
- Диапазон термостатирования среды растворения, °С 20—50±0,5

- Устанавливаемая скорость вращения 25—200±4% мешалки (иорзиной), об/мин
- Диапазон установки таймера, мин, 1-60
- Потребляемая мощность, кВт на более 1,1
- Напряжение питания, 50 Гц, В 220±10%
- Габаритные размеры, мм 800x340x360
- Масса, кг, 40

Конструкция прибора постоянно совершенствуется и последующие доработки позволят проводить документирование процесса контроля.

При своих широких возможностях цена прибора более чем в три раза ниже стоимости аналогичного оборудования европейских фирм.

Наша фирма всегда готова к сотрудничеству, мы решим Ваши проблемы лучше других.

ООО «Гайот»
 197376, С.-Петербург,
 ул.Проф.Попова, д. 23
 Тел.: (812) 346-18-33
 Тел./факс: (812) 346-14-93
 E-mail: gaiot@comset.net



ТРЕБОВАНИЯ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ К ТВЕРДЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ

■ Г.С.Киселева, кандидат фармацевтических наук

К биофармацевтическим методам оценки качества твердых лекарственных форм относятся: скорость растворения и биологическая доступность.

Скорость растворения определяется согласно новой ОФС 42-0003-00 «Растворение». Новая ОФС «Растворение» составлена с учетом опыта работы по действующей статье, результатам экспериментальных исследований, последних изданий ведущих зарубежных Фармакопей, включая Европейскую, замечаний и предложений со стороны заводов и фармацевтических комиссий Фармакопейного комитета. Проект ОФС для широкого обсуждения был опубликован в Ведомостях Фармакопейного комитета № 2, 1998 г. В его разработке принимали участие В.Л. Багирова, А.И. Тенцова, Л.К. Граковская, Г.С. Киселева, А.Е. Добровторский, Л.Н. Взорова.

Изменения (по сравнению со старой ОФС), которые с нашей точки зрения носят принципиальный характер:

Общие положения:

1. Приводится определение «Растворения»: количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

2. Указываются стандартные условия проведения испытаний, которые должны быть указаны в частной статье на конкретную лекарственную форму, это: используемый тип аппарата, среда растворения (состав, объем, температура), скорость перемешивания (вращения), время отбора проб, аналитический метод, определения лекарственного вещества в растворе, количество лекарственного вещества или лекарственных веществ, которое должно перейти в раствор за нормируемое время (норма растворения).

3. В зависимости от скорости растворения лекарственных веществ из лекарственных форм дано деление лекарственных форм на группы:

- таблетки без оболочки, таблетки, покрытые желудочно-растворимой (протстой) оболочкой, капсулы;
- желудочно-резистентные таблетки и капсулы;
- таблетки и капсулы с модифицированным растворением (высвобождением).

Аппараты

Дополнительно к прибору «Вращающаяся корзинка», указанному в старой статье, добавляется прибор «Лопастная мешалка» (помимо указанных приборов в Европейской, Английской (ВР 93 Приложение XII Д) и Украинской фармакопеех дан прибор «Проточная ячейка»). И что особенно важно, в новой ОФС указывается, что могут быть использованы и другие аппараты, описанные в зарубежных фармакопеех, что должно быть указано в частных статьях.

Среда растворения

Помимо водных растворов в отдельных случаях могут быть использованы водные растворы с добавлением ферментов и ПАВ в низких концентрациях (то же самое имеется в фармакопеех Европейской, США, Англии). Уточнен объем среды растворения (900 мл, но не менее 500 мл).

Скорость вращения

Указывается скорость вращения 100 об/мин для корзинки и 550 об/мин для мешалки (было только 50-200 об/мин для мешалки).

Время отбора проб

Для каждой из трех групп лекарственных препаратов указывается свое время отбора проб.

Для первой группы - один нормируемый временной интервал (45 мин).

Для второй группы - два отдельных нормируемых временных интервала (кислот-

Расчет для серии ведется как среднее из 12 определений.

Во-вторых, в старой статье расчет количества перешедшего в раствор лекарственного вещества проводится от количества содержания его в лекарственной форме, принятого за 100%, в новой - от содержания указанного на этикетке (это исключает от учета допустимых отклонений при количественном определении и определений однородности содержания).

В третьих, норма растворения 70% (а не 75%) за 45 минут. Что особенно важно, требование 70% должно выдерживаться для каждой таблетки или капсулы. Время 45 минут считается вполне приемлемым для большинства препаратов обычного (не модифицированного) растворения. Эти нормы и в фармакопеех США, Англии, Европейской.

При проведении испытания «суммарной пробы» из 6 таблеток или капсул количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор, должно соответствовать нормируемому количеству в частной статье с избытком 10%.

Испытание желудочно-резистентных таблеток проводят на 6 единицах лекарственной формы для каждой стадии.

При проведении испытания таблеток с модифицированным растворением (высвобождением) должны учитываться результаты растворения, полученные не менее чем для трех временных интервалов.

Биологическая доступность - это степень и скорость,

с которой лекарственное вещество из лекарственной формы всасывается в кровь. Она определяется после одноразового или многократного приема лекарственной формы. Рассчитываются следующие показатели: максимальная концентрация лекарственного вещества в крови, время ее достижения, площадь под кривой «концентрация - время» и степень биологической доступности. Последний показатель представляет собой отношение площади под кривой «концентрация - время» стандартной лекарственной формы и площади под кривой «концентрация - время» испытуемой лекарственной формы.

Требования по оценке качества лекарственных форм, и в частности таблеток, отражены в отраслевом стандарте 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», утвержденном Приказом Министра здравоохранения Российской Федерации № 388 от 01.11.2001 г.

Методика определения биологической доступности указана в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Москва 2000 г.



ная стадия через 60 мин и буферная через 45 мин).

Для третьей группы - не менее трех временных интервалов.

Аналитический метод определения лекарственных веществ должен быть указан в частной статье. В этот же раздел вводится понятие «суммарная проба», когда определение растворения невозможно из одной единицы лекарственной формы и определение растворения из многокомпонентных лекарственных форм производится по наименее растворимому лекарственному веществу.

Методика проведения испытания

Дополнительно приводятся методики проведения испытания для второй группы лекарственных препаратов (две стадии: 1 - кислотная, 2 - буферная) и по «суммарной пробе». Для третьей группы препаратов методика проведения испытания должна быть указана в частной статье.

Интерпретация результатов

В этом разделе значительные изменения: Во-первых, изменено количество образцов - вместо 5 берется 6 и если один результат не соответствует норме, то испытания повторяют еще на 6 единицах, которые все должны выдерживать требования.

ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ СОВРЕМЕННОЙ КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

■ И.А.Василенко, доктор химических наук, профессор, и.о. директора Государственного научного центра по антибиотикам, г. Москва



В системе производства и дистрибуции фармацевтической продукции имеется два типа контрольных лабораторий, выполняющих схожие задачи, - заводские лаборатории контроля качества и независимые контрольные лаборатории. Заводские лаборатории выдают заводской паспорт продукции, независимые лаборатории - аналитический паспорт продукции. На основании этих документов сертификационными центрами выдается сертификат качества. Организация лабораторий предприятия регламентируется стандартами отрасли ГОСТ 42-503-95. Организация независимой аналитической лаборатории определяется инструкцией о порядке аккредитации контрольной лаборатории, утвержденной Минздравом в 1998 г.

В структуре лабораторий необходимо выделить следующие направления (службы): 1) микробиология; 2) хроматография; 3) физико-химические методы анализа; 4) спектральные методы анализа.

Специальных требований и помещений нет в нормативных документах. Общая площадь, необходимая для помещения - 200-250 м².

Внедрение новых методов контроля качества лекарственных препаратов в ЛС

Развитие аналитических методов не стоит на месте. Появляются новые методы. Но они появляются в практическом использовании в контрольно-аналитических лабораториях с опозданием. Это связано, во-первых, с периодом признания этого метода, развитием приборной базы, методическими разработками. Кроме того, этот метод должен быть признан официальными органами и быть рекомендован при разработке фармакопей. И только после этого может быть написана фармакопея, согласно которой данный метод и будет использован в контроле качества. До этого любой метод может быть инициативно использован, или дополнительный метод для подтверждения полученных результатов.

По известным причинам у нас в стране контрольно-аналитические лаборатории оснащены в основном устаревшим оборудованием, такая же ситуация и в лабораториях исследовательских институтов, лабораториях ОТК заводов. Средств на переоснащение нет.

Внедрение международных стандартов не отменяет регламентирующих документов, которые существовали у нас в стране до GMP. Это - регламенты, фармакопея, Российская фармакопея, в соответствии с требованиями которых производится контроль качества продукции. Вычеркнуть предыдущую историю нельзя. Можно ждать, когда министерства и ведомства по своему усмотрению решат наши проблемы, а можно эти проблемы формулировать, предлагать пути их решения самим. Это более хлопотный путь, но ничто лучше специалистов, работающих иониретно в данной области, не знает все проблемы. Поэтому задача моего доклада - осветить ряд проблем, существующих в области контроля качества у нас в стране, и организации контрольно-аналитических лабораторий.

Это приводит к тому, что в ближайшее время будут востребованы в фармакопейных в основном старые методы. Они не плохие, но в мире появляются новые методы и приборы, а мы нынешним уровнем приборной базы загоняем себя (и другого пути нет) в еще большее отставание.

Деньги у фармацевтической промышленности есть, но в лаборатории они попадают по остаточному принципу. По моему мнению, заводы, имеющие оборудование 20-30-ти летней давности (а их достаточно количество), не могут быть лицензированы.

Сложнее обстоит дело с **контрольно-аналитическими лабораториями - это**



их оснащает? Они могут быть оснащены только за счет денег, получаемых от услуг по подготовке аналитических паспортов, и здесь, по моему мнению, чтобы эти лаборатории переоснащались, нельзя освобождать заводы и фирмы от посерийного контроля, должны быть регламентированы минимальные расценки за проведение анализов.

Серьезные проблемы имеются с биоаналитическими методами. Так, например, не все лаборатории могут похвастаться, что они могут, например, определять биологическую активность антибиотиков, витаминов. А для этих видов продукции единица измерения - единица активности, но не вес продукта. Как выходят из положения лаборатории, которые не могут делать эти анализы, неизвестно.

А как широко используются в настоящее время IAL-тесты? При определении микробиологической чистоты продукции в ряде случаев может быть использована АТФ-метрия. Этот метод в биологии известен, а в нашей фармпромышленности он не используется. Этот метод требует на порядок меньше времени, чем традиционные методы.

1. Перечень оборудования (обоснование)

Весы: Набор весов различных классов точности для взвешивания и подготовки образцов для анализа. Современные электронные весы обладают высокой точностью и производительностью (т.е. не нуждаются в разновесах), возможность автокалибровки. Имеются встроенный интерфейс для подключения к компьютеру или другим приборам. Для работы лаборатории необходимо:

Весы аналитические

Точность: 0.01 мг, предел: 62 г 1шт.

Весы аналитические

Точность: 0.1 мг, предел: 210 г 1шт.

Весы прецизионные

Точность: 1 мг, предел: 810 г 2шт.

Весы прецизионные

Точность: 10 мг, предел: 2100 г 1шт.

Наиболее известные производители

- **Mettler, O'Haus, Sartorius.**

Титраторы: Микропроцессорное управление. Полностью автоматическое;

титрование, 15 наиболее часто употребляемых стандартных методов (ис-

ключенное, щелочное; окислительно-вос-

становительное титрование, pH-титрование,

фотометрическое титрование, титрование

в неводных растворах и т.д.) встроены

в постоянную память, возможность

модификации стандартных методов

пользователем и сохранение в памяти

до 35 методов, оптимизированных

пользователем. Эффективная лопастная

мешалка встроена в измерительную

ячейку. Автоматический расчет резуль-

татов титрования. Параметры и резуль-

таты титрования сохраняются в памяти

для последующего вывода на стандарт-

ный графический матричный принтер

(может быть заказан дополнительно и

основной поставке). Возможно подклю-

чение и весам для автоматического

переноса веса проб в память титратора.

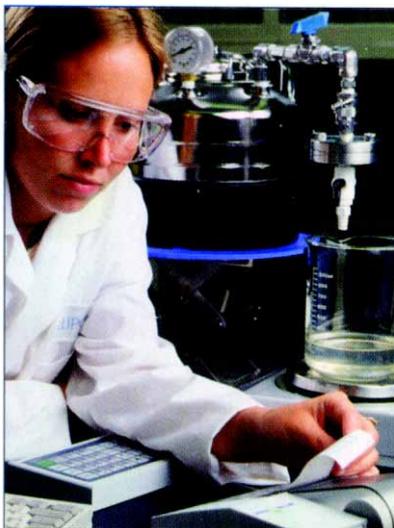
Точность +0.02 pH в диапазоне 0-

14 pH. Для работы лаборатории необ-

ходимы 1-2 титратора. Наиболее извест-

ные производители - **Mettler, Orion.**





Автоматические титраторы по методу К. Фишера

Определение содержания воды в жидких и твердых веществах. Управляется микропроцессором. Позволяет сохранить до 50 методов титрования, оптимизированных пользователем, и 10 дополнительных стандартных методов, а также использовать автоматическую статистическую обработку серий образцов (до 99 образцов в серии). Процесс управления упрощен за счет расширенного диалога титратор - пользователь. Диапазон измеряемого количества воды в пробе 1 Омг (нижний предел чувствительности) до 500 мг, точность $\pm 0.3\%$, среднее время титрования образца 1-2 мин. Объем реактора - 150 и 250 мл. Встроенная магнитная мешалка. Для работы лаборатории необходимо: 1-2 титратора по Фишеру.

Наиболее известные производители - **Mettler, Orion**.

pH-метры:

Измерение pH, прямое определение ионцентраций ионов, растворенного кислорода и проводимости. Современные приборы имеют функции автоматической калибровки, автоматической компенсации температуры, упрощенный запуск и обслуживание. Возможность записи данных в память, подсоединение к компьютеру, вывод данных на печать.

Для работы лабораторий необходимо: 3-5 шт. Для работы в цехах: в зависимости от количества потребителей. Наиболее известные производители - **Mettler, Orion, Hanna**.

Приборы для определения влажности:

Используются для термогравиметрического определения влаги. Определение сухого веса в граммах, содержа-



ния влаги в %, содержания сухого вещества в %, Считываемость -0,01%. Производительность для 1 г образца - 0,1%, для 10 г образца - 0,02%. Температура нагрева - от 50° до 200°С. Шаг измерения по температуре - 1°С. Вес образца - от 0,1г до 71г. Память на 20 программ анализа. Для работы лабораторий необходимо: 2 шт. Наиболее известные производители - **Mettler**

Хроматографическое оборудование:

В соответствии с требованиями современной фармакологии для определения чистоты субстанций необходимо использование наиболее чувствительного метода - метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Современные хроматографы оборудованы высокопрецизионной изометрической системой подачи растворителя, с управлением потока и градиента растворителя. Они также снабжены UV/Vis-детекторами (190-600 нм) с автоматическим занулением базовой линии после инъекции, автокалибровкой для соответствия стандарту GLP (good laboratory practices). Для работы лабораторий необходимо: минимум 1 прибор для газовой хроматографии, и минимум 2 прибора для ВЭЖХ. Наиболее известные



производители - **Perkin Elmer, Hewlett Packard**.

Приборы для тестирования таблеток на растворимость, рассыпаемость, истираемость и твердость.

Полностью автоматизированные приборы, управляемые микропроцессором, также имеют возможность подключения к компьютеру для управления, обработки, анализа и записи результатов тестирования в соответствии с требованиями фармакологии. Для работы лабораторий необходимо по 1 прибору каждого типа. Наиболее известные производители - **Pharma Test**

Приборы для определения стерильности препаратов.

Используются для определения стерильности препаратов в различных видах упаковок в автоматическом режиме. Работа системы основана на методе мембранной фильтрации, рекомендованном для проведения анализа стерильности Фармакопеей разных стран. Анализ проб производится в полностью закрытой системе, таким образом, возможность загрязнения препаратов во время анализа составляет 0.25%. Может использоваться для работы как с твердыми (растворимыми), так и с жидкими фармацевтическими препаратами. Для работы лабораторий необходима хотя бы одна система. Наиболее известные производители - **Millipore**



Спектрополяриметры.

Современные цифровые спектрополяриметры - это управляемые микропроцессорами приборы с высокоточной оптической системой. Они могут работать в режимах определения оптического вращения, специфического вращения, ионцентраций Сахаров, ионцентраций растворов и образцов, могут использоваться для качественного и количественного анализа фармацевтических препаратов, отслеживания и контроля enzymатических реакций, селективного определения оптически активных компонентов при использовании совместно с ВЭЖХ. В приборах установлен интерфейс для подсоединения к компьютеру. Диапазон измерений - 90°. Точность - 0.0020°. Скорость измерения - 6°/сеи. Время измерения одного образца - 1-99сеи. Для работы лабораторий необходимо: минимум 1 прибор

Наиболее известные производители - **Perkin Elmer, Jasco**.

УФ и ИК спектрофотометры. Полностью автоматизированные приборы, управляемые с компьютера. Поставляются с базами данных по лекарственным средствам и субстанциям. Определяют ионцентрацию, чистоту исследуемых образцов, также используется для подтверждения их структуры. Для работы лабораторий необходимо: 1 Фурье ИК-спектрометр, 1 полнофункциональный записывающий УФ-спектрофотометр, 3-5 простейших УФ-спектрофотометра.

Наиболее известные производители - **Perkin Elmer, Broker**.

Масс-спектрометры.

Масс-спектрометрия является быстрым, чувствительным и высокоэффективным методом анализа и изучения широкого круга веществ, начиная от простейших и заканчивая такими сложными, как белки, нуклеиновые кислоты; Использование компьютеров для управления масс-спектрометрами позволяет существенно повысить скорость и точность обработки информации. Для работы лабораторий необходим хотя бы 1 прибор.

Наиболее известные производители - **Varian, Hewlett Packard**.

ЯМР-спектрометры. ЯМР-спектроскопия в настоящее время является одним из мощнейших аналитических методов, используемых в научных исследованиях и для контроля технологических про-

цессов. В последнее время создаются приборы, управление которыми осуществляется персоналом, не имеющим специальной подготовки. Управление прибором значительно упрощается при использовании компьютера. Во многих случаях анализ проб, можно проводить без предварительной подготовки. Для проведения массовых, рутинных анализов широко используются релаксометры, для обслуживания которых не требуется высокая квалификация операторов. Данные приборы могут использоваться для определения жидких и твердых компонентов в растительных и животных тканях, анализа жирных кислот и жиров, исследования процессов окисления продуктов питания, быстрого определения содержания воды в продуктах пищевой и биотехнологической промышленности. Для работы лабораторий на современном уровне желателен хотя бы 1 прибор. Наиболее известные производители - **Varian, Bruker**.

Вспомогательное оборудование. Лабораторная мебель, вытяжные шкафы, ламинарные боксы (для работы с микробиологическим материалом), посудомоечные машины, термостаты, дистилляторы, сушильные шкафы, холодильники, бани, центрифуги, роторные испарители, вакуумные насосы, приборы для определения температуры плавления, магнитные мешалки, лабораторная посуда и многое другое по выбору заказчика.

2. Система управления лабораторной информацией (LIMS).

Наличие в современной лаборатории аналитического оборудования, не объединенного в общую сеть, не позволяет оптимально планировать, регистрировать и управлять результатами исследований. Для этих и многих других целей во всем мире широко используется система управления лабораторной информацией LIMS.

3. Требования и электропроводие.

Оборудование аналитических лабораторий весьма требовательно и электропитанию. Необходимо иметь отдельную силовую линию для питания аналитического оборудования, компьютеров и вспомогательного оборудования. Все приборы и компьютеры, объединенные с сетью LIMS, необходимо запитывать от одной фазы, во избежание возникновения паразитических напряжений. Мощность силовой линии должна полностью обеспечивать потребность оборудования в электроэнергии. Недопустимо подключение мощных потребителей на эту линию, таких как мощные электродвигатели, сварочные аппараты, нагревательные элементы и т.п.

Для обеспечения надежной работы приборов и обеспечения сохранности данных в компьютерной сети рекомендуется использовать ИГБ (источник бесперебойного питания).

4. Требования и коммуникациям (газовая линия Ag, N₂, H₂)

Современная аналитическая лаборатория требует оборудования подводящих газовых линий. Необходима подача: 1. Сжатого воздуха. 2. Природного газа. 3. Инертного газа (азот, аргон). 4. Водорода (для обеспечения работы газовых хроматографов).

5. Вытяжная вентиляция.

Такие анализируемые образцы в большинстве своем представляют собой ядовитые либо вредные вещества, в помещениях лаборатории необходимо оборудование приточно-вытяжной вентиляции. Кроме того, в помещениях для подготовки проб необходима установка вытяжных и ламинарных шкафов.

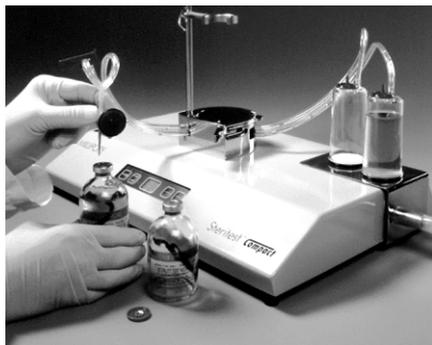
6. Компоновка оборудования

- Необходимо оборудование отдельного помещения для подготовки проб, оснащенная вытяжными шкафами. Аналитические приборы и компьютеры не должны располагаться в помещении для подготовки проб.

- Аналитические весы должны располагаться в отдельной весовой комнате, удаленной от источников вибрации.

- Необходимо отдельное помещение для хроматографического оборудования.

Прибор ЯМР необходимо располагать на удалении от источников силь-



ных электромагнитных полей, таких как лифтовые электродвигатели.

- УФ-, ИК-спектрофотометры и спекрополяриметр должны располагаться в отдельной спектральной комнате.

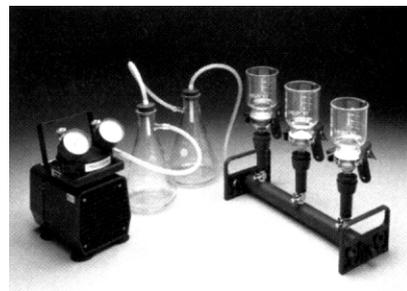
7. Поддержка инженерной группы по поддержке компьютерной сети и по обслуживанию приборов.

Как показывает многолетняя практика, для обеспечения устойчивой и надежной работы лабораторного оборудования, компьютеров и компьютерной сети, необходимо наличие инженерной группы. В обязанности ответственных за приборы инженеров должно входить:

обучение персонала работе на приборах и компьютерной сети;

контроль за правильной эксплуатацией оборудования;

обслуживание приборов и компьютерной сети;



- совместно с персоналом обработки новых аналитических методов;

своевременный контроль за целостностью данных результатов анализов в компьютерной сети;

- создание архивов баз данных образцов;

мелкий ремонт оборудования (серьезный ремонт должен выполняться представителями фирм-производителей);

К работе на приборах должен быть допущен только соответствующим образом подготовленный и обученный персонал.

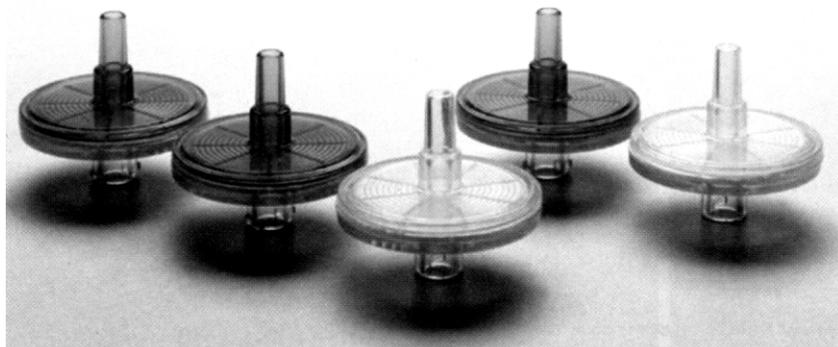
Целесообразно выделить отдельно персонал для работы на следующих приборах:

- Газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография - 2-3 человека

- Оптическая спектроскопия (УФ-, ИК-спектрофотометры и спектрополяриметр) - 1-2 человека, ЯМР-спектроскопия - 1-2 человека Масс-спектрометрия - 1-2 человека

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности аналитических исследований лабораторий, работающих в области биотехнологии, производства фармацевтических препаратов, во многом зависят от их приборного оснащения и наличия автоматизированных систем по сбору, обработке, анализу, и хранению аналитической информации. Применение современного аналитического оборудования и автоматизированных компьютерных систем позволяет выполнить исследование образцов и проверке качества выпускаемой продукции в соответствии с международными стандартами и фармакопеями, повышает эффективность и качество работы, позволяет создавать имидж предприятия, работающего в соответствии с современными требованиями и производству фармацевтических препаратов.



Как сократить брак по механическим включениям?

■ А.В.Господинов, генеральный директор группы компаний «Асептика»

Тем, кто производит растворы для инъекций в ампулах, глазные капли, инфузионные растворы проблема брака по механическим включениям известна в полной мере. По нашим оценкам брак по механическим включениям составляет около 13% от общего количества забракованных в нашей стране серий лекарственных препаратов.

Рассмотрим пути снижения количества брака по механическим включениям.



Прибор для контроля растворов на механические включения «Светлячок»™

Улучшение качества работы просмотрщиков. ООО «Асептика» производит прибор для контроля растворов на механические включения «Светлячок»™. Продукция просматривается в поляризованном свете. Механические включения рассеивают на себе свет и становятся похожими на светящиеся частицы. Отсюда название прибора – «Светлячок»™. При этом улучшается качество просмотра, т. к. легко видимыми становятся даже мелкие частицы, увеличивается скорость просмотра, меньше устают глаза. Для просмотра больших объемов готовой продукции разработана просмотрная конвейерная линия «Светлячок»-3600, производительностью 3600 бутылок с инфузионными растворами в час.



Просмотровая конвейерная линия «Светлячок»-3600

Устранение причин появления механических включений в растворах. Среди причин появления механических включений в растворах выделим следующие:

➤ Качество подготовки материалов первичной упаковки (ампул, флаконов, бутылок, резиновых пробок). Для контроля необходимо периодически под ламинаром делать смыв водой с этих материалов и просматривать на «Светлячке» на отсутствие механических включений. Если в смывах имеются включения, то необходимо проанализировать все стадии подготовки материалов.

➤ Соответствие зоны розлива классу чистоты А. Необходимо периодически проводить текущий контроль параметров воздушной среды в соответствии с РДИ 42-505-00

➤ Соответствие технологической одежды по степени выделения частиц МУ 42-51-16-93. ООО «Асептика» предлагает хорошо зарекомендовав-



Спецодежда производства НПП «ЭКМА» (Киев)

шую себя безворсовую спецодежду производства НПП «ЭКМА» г. Киев.

Если вы производите продукцию во флаконах с пробкой и алюминиевым колпачком, то для вскрытия забракованной при просмотре продукции ООО «Асептика» предлагает приспособление для снятия колпачков.



Приспособление для снятия колпачков

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ И КОНТРОЛЮ СРЕДСТВ ТРАНСФУЗИОННОЙ И ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ



**СРЕДСТВА
ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ**

В настоящее время на территории Российской Федерации функционируют 220 станций переливания крови (СПК) и около 1500 отделений переливания крови (ОПК) различной ведомственной подчиненности. Суммарный объем заготавливаемой СПК плазмы крови не превышает 600 тонн в год. Плазма преимущественно заготавливается методом центрифугирования, доля плазмы, заготовленной методом автоматического плазмафереза, колеблется от 10 до 15%. В номенклатуре препаратов крови, выпускаемых СПК и предприятиями бактериальных препаратов, преобладает раствор альбумина 10% для инфузий, а также иммуноглобулины нормальный и специфические в основном для внутримышечного введения. Свыше 100 СПК производят криопреципитат замороженный и криопреципитат сухой. Раствор альбумина 10% производят 13 предприятий бактериальных препаратов и 20 СПК с близким соотношением объемов производства. Объем переработки плазмы в последние годы упал. Крупных производителей препаратов крови в структуре отечественного производства нет, преобладают мелкие низко рентабельные предприятия с объемами переработки плазмы от 5 до 30 т в год. Наибольшими мощностями по переработке плазмы обладают Челябинская ОСПК, Свердловская ОСПК, Самарская ОСПК, Ивановская ОСПК, Московская городская СПК, ГУП «ИмБио», ГУП «Иммунопрепарат», ГУП «Биомед».

Потребность в жизненно необходимых препаратах альбумина в последние годы удовлетворялась на уровне 20 - 25%. Развитие производства тормозится низкой платежеспособностью лечебных учреждений. Внутривенный иммуноглобулин нормальный сравнительно низкого качества в настоящее время выпускает единственное предприятие ГУП «ИмБио» (Нижний Новгород). В производстве препа-

■ В.П. Панов, руководитель отдела государственного контроля и изучения качества, эффективности, безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии ГНЦ РАМН

ратов крови используется ставшая классической технология спиртового осаждения (метод Копа) при низких температурах с небольшими модификациями. Комплексная технология переработки свежезамороженной плазмы для получения наборов препаратов крови с использованием хроматографических методов разделения не внедрена. Работы по созданию лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков крови в нашей стране не ведутся.

Совместным приказом Минздрава и Минэкономики России в 2000 г. введен в действие ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». На современный уровень производства должны перейти все отечественные предприятия, включая СПК, к 2005г. Организация производства компонентов и препаратов крови на СПК и предприятиях бактериальных препаратов не удовлетворяет требованиям правил надлежащей производственной практики (правила GMP), необходима существенная реконструкция всех производственных участков и особенно участков стерильного розлива препаратов. Необходимо введение режима карантинизации донорской плазмы, внедрение в технологический процесс стадий инактивации и удаления вирусов.

В настоящий момент федеральные лицензии на производство, хранение и реализацию препаратов крови выданы всем предприятиям бактериальных препаратов и 25 СПК.

Качество выпускаемых серийно препаратов крови удовлетворяет требованиям действующей НД, которая в последние годы пересмотрена в сторону улучшения специфичности молекулярных параметров, оценки вирусной безопасности. Брак в отрасли не превышает 0,8%.

Современным требованиям удовлетворяет разработанная в ГНЦ РАМН технология получения препаратов факторов свертывания крови VIII и IX. В настоящее время завершается внедрение препарата «Агемфил В» на производственных площадях Центра. Разработан пакет необходимой НД (фармакопейная статья предприятия, опытно-промышленный регламент, технологические инструкции, инструкция по медицинскому применению), производство готово к лицензированию. Предполагается тиражирование технологии на другие СПК. ГНЦ РАМН совместно с ЗАО «Гематолог» разработана технология получения иммуноглобулина человека антирезус моноклонального для инъекций. Завершается подготовка полного комплекта НД для внедрения препарата на одном из предприятий отрасли.

На совещании научно-исследовательских учреждений Службы крови РФ

уточнен перечень препаратов крови, рекомендованных к производству. **Предложено исключить из государственного реестра устаревшие препараты:** раствор альбумина плацентарного, тромбин, фибриноген, биолин, глюнат, плазмол для инъекций, полибиолин. Уточнен перечень первоочередных НД на компоненты крови в сторону сокращения номенклатуры используемых в трансфузиологии средств. Разработан первый отечественный стандарт качества на компонент крови - ФС 42-0091-02 «Плазма для фракционирования». Временно сохранено производство плазмы крови сухой, форсирована разработка ФСП на плазму субстрат дефицитную для фракционирования, объединенную фракцию плазмы П+Ш для получения иммуноглобулинов. В ГНЦ РАМН развернута работа по созданию государственных стандартных образцов (ГСО) факторов свертывания крови VIII и IX. Планом НИР предусмотрено создание фармакопейных статей на ГСО, опытно-промышленных регламентов их получения, инструкций по применению ГСО для тестирования концентратов факторов свертывания крови.

Разработаны и утверждены Фармакопейным комитетом Минздрава России ФСП на стандартные сыворотки для определения групп крови АВО, резус-фактора, завершены исследования по использованию диагностических наборов для определения факторов свертывания крови в компонентах и препаратах крови, по подбору диагностических наборов для определения антител к ВИЧ1/ВИЧ II, HBs антигена, антител к гепатиту С в пуле плазмы.

В ГНЦ РАМН, Российском НИИ гематологии и трансфузиологии, Кировском НИИ гематологии и переливания крови разрабатываются НД, регламентирующие деятельность учреждений Службы крови РФ. В ГНЦ РАМН составлены Перечни первоочередных нормативных документов (НД) на средства трансфузионной и инфузионной терапии, которые требуются разработать согласно плану мероприятий по укреплению производства, совершенствованию системы государственного контроля компонентов и препаратов крови, средств инфузионной терапии в учреждениях Службы крови РФ, утвержденному Минздравом России. Разработан проект целевой программы выполнения плана мероприятий с указанием наименований работ, исполнителей, сроков выполнения и объемов финансирования. Проект целевой программы по созданию нормативной базы Службы крови РФ письмом № 681-3-20

от 07.09.2000г. направлен на рассмотрение и утверждение в Минздрав России. Ниже представлены материалы о состоянии производства и обеспечения качества, эффективности и безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии в Российской Федерации.

Положение о Службе крови РФ. Подготовлены два проекта Положения о Службе крови РФ от ГНЦ РАМН и Российского НИИ гематологии и трансфузиологии. После дополнительной экспертизы и согласования с ведущими учреждениями Службы крови объединенный проект Положения будет направлен в Минздрав и Правительство РФ на рассмотрение и утверждение.

Пересмотр рецептур консервирующих растворов для клеточных элементов крови и костного мозга. Кировским НИИ гематологии и переливания крови, Российским НИИ гематологии и трансфузиологии ведется работа по пересмотру рецептур консервирующих растворов для клеточных элементов крови и костного мозга с учетом введения в действие отраслевого классификатора 91500.18.0001-2001 «Консервированная кровь человека и ее компоненты».

Подбор современных рецептур гемоконсервантов, используемых при заготовке плазмы для фракционирования. Наряду с широко используемыми консервирующими растворами «Циглюфад», «Глюгидир» и «Цитроглокофосфат» Центральной лабораторией госконтроля ГНЦ РАМН предложено использование в отечественной практике двух рецептур: ЦФГ (цитрат-фосфат-глюкоза) и ЦФГА (цитрат-фосфат-глюкоза-аденин), которые представлены в фармакопеех ведущих стран мира.

Разработка НД на кровь и ее компоненты, используемые в трансфузиологии. ГНЦ РАМН совместно с Российским НИИ гематологии и трансфузиологии. Кировским НИИ гематологии и переливания крови, Московской медицинской академией им. И.М. Сеченова разработан отраслевой классификатор «Консервированная кровь человека и ее компоненты» ОК 91500.18.0001-2001 с целью создания единого информационного пространства с регламентированным комплексом нормативных и методических документов, для обеспечения соответствия национальных требований гарантированной безопасности гемотрансфузий международным стандартам. Центральными лабораториями госконтроля ГНЦ РАМН разработан проект ФСП на эритроцитную массу.

Разработка Положения о комиссии по посттрансфузионным осложнениям в лечебных учреждениях страны. ГНЦ РАМН совместно с Российским НИИ гематологии и трансфузиологии, Кировским НИИ гематологии и переливания крови подготовлен проект приказа Минздрава России «О профилактике посттрансфузионных осложнений при переливании крови, ее компонентов и кровезамещающих растворов», который направлен на утверждение в Минздрав России.

Валидация и внедрение технологий вирусной инактивации компонентов и препаратов крови. Требуется разработка совокупности нормативных документов, регламентирующих производство вирусобезопасных компонентов и препа-

ратов крови, приведение промышленных технологий инактивации и удаления вирусусов к международным стандартам, нормативам ВОЗ.

Внедрение в производство препаратов крови пуловых технологий заготовки плазмы для фракционирования. Необходима разработка Инструкции по заготовке пулов плазмы для фракционирования с обоснованием объема пула, разработка ведомостей изменений к промышленным регламентам производства препаратов крови при использовании пуловых технологий, разработка методов входного контроля сырья в форме пулов плазмы.

Внедрение методов постадийного контроля в производство препаратов крови. Работа по внедрению отдельных методов постадийного контроля в производство препаратов крови проводится силами отдельных СПК и заводов бактериальных препаратов, которые имеют федеральные лицензии на производство, хранение и реализацию лекарственных



средств, или находятся на стадии лицензирования (25 СПК и 13 предприятий). Прежде всего требуется разработка и внедрение в практику методов контроля вирусной безопасности продуктов переработки плазмы на основных этапах технологического процесса.

Разработка правил надлежащей производственной практики для Службы крови РФ. При лицензировании производства и аккредитации отделов контроля качества СПК были рекомендованы правила GMP согласно ОСТ 42-510-98, а также специально разработанные Центральной лабораторией госконтроля Методические рекомендации «Общие требования к валидации и лицензированию производства компонентов и препаратов крови».

Разработка фармакопейных требований к качеству компонентов и препаратов крови, кровезаменителей, инфузионных и консервирующих растворов, препаратов для парентерального питания. В Центральной лаборатории госконтроля ГНЦ РАМН разработаны фармакопейные требования к качеству препаратов крови отдельно для жидкой и лиофилизированной форм, которые вошли в ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». В лаборатории также разработаны отдельно фармакопейные требования к качеству кровезамени-

телей, инфузионных растворов, консервирующих растворов, препаратов для парентерального питания. При этом в нормативную документацию на эти лекарственные средства, разлитые в полимерную упаковку, дополнительно включены три показателя качества - светопоглощение, восстанавливающие вещества, гемолитические действующие вещества (ГДВ). Сотрудниками лаборатории разработана унифицированная методика определения ГДВ в инфузионных растворах и гемоконсервантах, разлитых в полимерные контейнеры. Данная методика включена во все действующие ФС и ФСП на данные лекарственные средства, а также в НД на импортные препараты для инфузий в полимерной упаковке. Завершается подготовка обобщенной методики оценки ГДВ в лекарственных средствах в полимерной упаковке в форме общей фармакопейной статьи, которая будет направлена на рассмотрение в Фармакопейный комитет Минздрава России с целью использования при разработке новых ФСП. Совместно с ГосНИИ «Медполимер» ведется разработка общих требований к полимерным материалам контейнеров для заготовки и консервирования крови и ее компонентов в форме государственного стандарта качества. В связи с введением в действие закона РФ «О лекарственных средствах», ОСТА «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», ОСТА «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» предложено ввести ряд изменений и дополнений к ГОСТ Р 51622-2000 на полимерные контейнеры. Эти изменения касаются прежде всего редакции раздела «Маркировка».

Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России поддержал предложение Центральной лаборатории госконтроля о введении режима переконтроля инфузионных растворов, гемоконсервантов и кровезаменителей в полимерных контейнерах как отечественного, так и импортного производства, заложенных на длительное хранение, за 6 месяцев до истечения срока годности (письмо № 293-11/582 от 23.04.2001г.).

Разработка ФС на современные консервирующие растворы крови и ее компонентов. В Центральной лаборатории госконтроля ГНЦ РАМН совместно с фармацевтическими предприятиями России разработаны ФСП на следующие гемоконсерванты: «Глюгидир» в полимерных контейнерах, «Цитроглокофосфат» в стеклянных бутылках и полимерных контейнерах, «Циглюфад» в полимерных контейнерах, ЦФГ (цитрат-фосфат-глюкоза) в полимерных контейнерах, ЦФГА (цитрат-фосфат-глюкоза-аденин) в полимерных контейнерах. Российским НИИ гематологии и трансфузиологии совместно с фармацевтическими заводами завершена разработка ФСП на «Мафузол». Кировским НИИ гематологии и переливания крови исходя из современных требований продолжена работа по уточнению рецептур консервирующих растворов для криоконсервирования клеток крови и костного мозга.

Новейшее оборудование для ВАШЕЙ лаборатории

ООО «Вертекс-К» поставляет лучшее российское и зарубежное лабораторное оборудование. Фирма уже пять лет работает на российском рынке аналитического, контрольно-аналитического оборудования и фармконтроля.

«Вертекс-К» - это надежный партнер!

В настоящий момент рынок лабораторного оборудования насыщен предложениями. Но чтобы определить настоящее качество товара и обслуживания, нужно учитывать целый ряд признаков. По словам директора ООО «Вертекс-К» С.П.Кирдяшкина, во избежание проблем и двойных расходов при выборе лабораторного оборудования следует обратить внимание на следующее:

- обязательное наличие сертификатов ISO 9000 у измерительного оборудования и Соответствия Госстандарта РФ
- наличие сервисного центра
- возможность обучения персонала работе с приборами
- возможность проведения пуско-наладочных работ
- оборудование для работы приборов (компрессор, газы, ГСО, расходные материалы, требования к помещению и т. д.)
- пробоподготовка и ее сложность, наличие методик
- совместимость различных марок оборудования



Компания ООО «Вертекс-К» поставляет комплекты оборудования и отдельные приборы для оснащения контрольных и исследовательских лабораторий фармацевтической отрасли.

Приборы и оборудование соответствуют требованиям Российской фармакопеи, GMP и др. Все измерительное оборудование имеет Сертификаты ISO 9000 и Соответствия Госстандарта РФ.

Фирма «Вертекс К» динамично расширяет свою работу на рынке аналитического, контрольно-аналитического оборудования, фармконтроля.

«Вертекс-К» предлагает:

- ✓ помощь в переоборудовании лабораторий по GMP стандарту;
- ✓ хим. реактивы (Sigma, Fluka, Merck и др., более 1000 наименований), ГСО, стандарт-титры посуда (Simax, SCHOTT, Россия);
- ✓ полный комплект оборудования для ОТК и НИИ анализа препаратов и субстанций
- ✓ многое и многое другое!

Среди партнеров фирмы такие известные производители, как Erweka, Buechi, Van Kel, Waters, Varian, Hewlett Packard, Sartorius, Mettler Toledo, Pharma Test, Thermo и др.

Большой популярностью пользуется лабораторная мебель, сконструированная по принципу модульной расширяемой системы. Функциональные возможности лабораторного комплекса при модульном решении практически безграничны, благодаря быстрой и легкой замене элементов конструкции и секции. На каждой рабочей поверхности лабораторной мебели имеются по два (четыре) гнезда для установки полок, стоек, штативов для титрования и др.

Также предлагаем качественное российское оборудование.

В настоящее время среди фармпроизводителей наблюдается интерес к весам фирмы OHAUS.

За 95 лет фирма OHAUS накопила огромный опыт разработки, производства и обслуживания весового оборудования. Благодаря этому электронные весы OHAUS получили признание на рынках Америки, Европы, Азии. В частности, в России и других странах СНГ весовое оборудование компании получило сертификаты качества работы ISO 9001 и ISO 9002.

Компания ООО «Вертекс-К» постоянно прилагает усилия для укрепления репутации надежного поставщика и ответственного представителя, оказывая техническую и методическую поддержку. Доставка в любую точку России.

Для получения полной информации о поставляемой продукции, услугах и ценах рекомендуем вам заказать каталог на диске. Для этого вам необходимо заполнить заявку и передать ее по факсу, или заказать по электронной почте.

Заявка на бесплатный каталог

Просим вас выслать каталог «Вертекс-К» по адресу:

Организация

Получатель

Должность

Телефон, факс

E-mail

Наш адрес: 127299 Москва, ул. Клары Цеткин 4/6, а/я 24, ООО «Вертекс-К» т./ф. (095) 787-03-95. E-mail: vertex-k@mtu-net.ru

Наш сайт www.vertex-k.ru

Проверьте, пожалуйста, правильность оформления заявки

ЕЩЕ РАЗ О КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

■ В.Л.Багирова, Е.Л.Ковалева, ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации



**В.Л.Багирова, директор
Института стандартизации
лекарственных средств**

Одним из обязательных компонентов, которые обеспечивают качество лекарственных средств (ЛС) на национальном, региональном и/или международном уровне является надежная система регистрации фармацевтических продуктов, предваряющая реализацию ЛС на рынке. В ряде стран (в т.ч. и в России) **фармацевтические субстанции** рассматриваются, как одна из разновидностей ЛС, что отражено в законодательстве этих стран.

В 1971 г. в СССР был принят ОСТ «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативно-технической документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье», который регламентировал переход от МРТУ (межреспубликанских технических условий) и Временных МРТУ к фармакопейным (ФС) и временным фармакопейным статьям (ВФС). В ОСТе были изложены требования к построению и формированию нормативной документации как на готовые лекарственные формы, так и на «препараты, представляющие индивидуальные химические и биологические соединения» (по сути субстанции), перечислены и подробно описаны показатели, необходимые для оценки качества субстанции. Регистрация готовых лекарственных форм новых препаратов проводилась одновременно с регистрацией субстанций, используемых для их изготовления.

С 1992 года на российских предприятиях отмечалось сокращение объемов производства. К 1999 г. в среднем в 3

раза снизились объемы производства на предприятиях, выпускающих субстанции. Кроме того, из-за стремительного роста цен на энергоносители (их доля в структуре себестоимости субстанций составила 33 - 40%) цены на российские препараты стали приближаться к мировым. Естественной реакцией отечественных производителей готовых лекарственных форм (ГЛФ) был переход на использование импортных субстанций.

Приказом Минздравмедпрома № 52 от 21.03.94 г. предписывалась **обязательная регистрация зарубежных субстанций**, используемых в производстве ЛС на предприятиях Российской Федерации.

В начале 1996 г. в целях расширения рынка зарубежных субстанций Приказом Минздравмедпрома № 40 было разрешено использовать до 01.01.98 г. **незарегистрированные импортные субстанции**, по номенклатуре которых имелись утвержденные ФС и ВФС, при представлении сертификатов качества фирм-производителей (поставщиков).

В 1998 г. принят Федеральный закон «О лекарственных средствах», в соответствии с которым были разработаны и 1 декабря 1998 г. утверждены Правила государственной регистрации ЛС, определяющие единый порядок организации и проведения государственной регистрации для отечественных и зарубежных ЛС, включая гомеопатические.

Сложившееся положение в стране было таково, что 90% лекарственных препаратов производилось из ввозимых субстанций, и в марте 1999 г. было разрешено оформление краткосрочной (однократной) регистрации импортируемых фармацевтических субстанций. Эти субстанции контролировались в Гос НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств (ГНИИСКЛС) на соответствие требованиям отечественной нормативной документации, монографиям ведущих зарубежных фармакопей и документации, представленной производителем.

Что означала такая краткосрочная регистрация? Поскольку технология получения субстанции была неизвестна, «за кадром» оставались используемые органические растворители и профиль

примесей. При контроле в ГНИИСКЛС оценка качества производилась нередко по нормативной документации с истекшим сроком действия или по монографиям зарубежных фармакопей. Монографии зарубежных фармакопей содержат минимальный набор стандартов, которым должна отвечать фармацевтическая продукция, находящаяся на рынке, без учета специфики готовых лекарственных форм (ГЛФ), для изготовления которых предназначается субстанция.

Между тем около 45% субстанций, поступивших к 2000 г. на контроль в ГНИИСКЛС, составили субстанции, проходящие в режиме так называемой разовой регистрации. А, уже в 2001 г. и 2002 г., по данным ГНИИСКЛС, количество таких субстанций от числа проконтролированных серий составило свыше 60%. В страну ввозились субстанции для производства ЛС более чем из 30 стран. Причем 70% субстанций поступило из Китая, Индии и Германии, а доля субстанций, ввозимых из Китая, составила 50%.

В марте 2002 г. Минздравом РФ принято решение (Письмо №2510/2844-02-32 от 27.03.02 г.) о необходимости регистрации всех импортных субстанций в установленном порядке, который предусматривает экспертизу досье на субстанции, включающего материалы по технологии получения, по изучению стабильности субстанции, нормирование показателей и методы оценки качества субстанции, утверждение нормативной документации (НД) на конкретное лекарственное средство и выдачу регистрационного удостоверения. Номер НД при этом указывается в регистрационном удостоверении.

Европейская фармакопея (ЕФ) проводит регистрацию субстанций с последующей выдачей сертификата соответствия ЕФ. Субстанция может производиться по разным технологиям. Каждая технология характеризуется своим профилем примесей. При подготовке монографий ЕФ учитываются профили примесей для технологий, информация о которых была представлена производителями в ЕФ. Данные примеси конкретно перечислены в конце монографии ЕФ. Примеси других технологий монография не контролирует. При по-

лучении Сертификата соответствия нужно представить подробную информацию о технологии и качестве субстанции, при необходимости в Сертификат будут включены дополнительные тесты. В процессе регистрации ГЛФ в ЕС в регистрационном досье указываются производители субстанции (не более 4) и представляются их Сертификаты соответствия ЕФ. В то же время не соблюдающие правил GMP производители субстанции (в первую очередь в Китае и Индии) встретят значительные трудности со сбытом своей продукции в странах ЕС, даже если она имеет Сертификат пригодности Европейской фармакопеи.

Сертификаты ЕФ не нуждаются в рассмотрении: при изменении монографии ЕФ субстанция автоматически начинает контролироваться по новому изданию Фармакопеи. Это одно из преимуществ системы Сертификатов ЕФ перед утверждением нормативной документации на субстанции.

В ГФ Украины (ГФУ) введена новая статья «Субстанции», аналогов которой нет в других фармакопеях. В ней изложены основные принципы обеспечения качества субстанции, перечислены показатели качества, которые должны включаться в нормативную документацию, дана характеристика этих показателей и рекомендации по их регламентации.

В перспективе планируется создать систему выдачи Сертификатов соответствия монографии ГФУ.

В ГФУ также отмечается, что соответствие требованиям монографии является необходимым, но не всегда достаточным для окончательного заключения о качестве субстанции.

Установлено, что свойства субстанции даже одной и той же фирмы отличаются по многим технологическим и некоторым физико-химическим показателям, контроль которых не предусмотрен фармакопеями ведущих стран или стандартами фирмы. Так, кристаллическая структура фармацевтических субстанций часто определяет технологию получения твердых лекарственных форм и их эффективность. Размер частиц, кристаллическая модификация субстанции влияют на высвобождение действующего вещества при использовании труднорастворимых субстанций для изготовления пероральных лекарственных форм. Эти характеристики определяют биофармацевтическую неэквивалентность изготовленных из таких субстанций препаратов. Известен случай, когда фирмы, производящие дженерики, использовали вместо кристаллической формы субстанции аторвастатина, как

это делает фирма-изготовитель оригинального препарата, аморфную форму субстанции. Было установлено, что аморфная форма субстанции аторвастатина значительно уступает по стабильности кристаллической форме. Изучение качества и стабильности препаратов, изготовленных с использованием аморфной формы субстанции, показало, что в воспроизведенных препаратах общее количество примесей превышает норму, допустимую для оригинального препарата.

Современные тенденции развития методов стандартизации лекарственных средств и получения дополнительной информации об их свойствах служат предпосылкой для формирования новых фармакопейных требований к качеству субстанций.

Одной из составляющих, определяющих эффективность и безопасность лекарственных препаратов является качество вспомогательных веществ, которое в большинстве случаев регламентируется и поныне ТУ, ГОСТами или фармакопейными статьями ГФ X изд. В лучшем случае в ТУ, ГОСТе предусмотрена квалификация, соответствующая использованию вещества в фармацевтической промышленности, но к сожалению, чаще всего это квалификация - «для пищевой промышленности», а иногда - «для аналитической практики». Надо отметить, что во вводной части ОСТ 42-506-96 «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье» было указано, что он не распространяется на продукцию, используемую в качестве вспомогательных веществ при приготовлении лекарственных форм. Качество ряда вспомогательных компонентов, используемых отечественной фармацевтической промышленностью, не соответствовало международному уровню. Так, введение в ГФ XI изд. определения талька в таблетках и капсулах с нормой «не более 3%» в первую очередь связано с его низким качеством (тогда как в зарубежных препаратах допускается иногда до 60 % талька).

В большинстве случаев вспомогательные вещества используются в других отраслях, причем в количествах, значительно превышающих объем использования в производстве лекарственных препаратов. При этом требования к качеству для применения в других отраслях не столь жесткие, как в индустрии лекарств, поэтому производители вспомогательных веществ слабо заинтересованы во внедрении дополнительных стандартов качества. Суще-

ственным отличием вспомогательных веществ от собственно фармацевтической продукции является то, что на них, как правило, не распространяются такие формы государственного регулирования обращения ЛС, как регистрация, лицензирование, последующий контроль качества. В связи с этим существовал перечень вспомогательных компонентов, для которых разрешался выпуск по ТУ, ГОСТу, но входной контроль на предприятии, использующем эти компоненты для изготовления лекарственных препаратов должен был осуществляться по соответствующей ФС.

Активное освоение производства дженериков в нашей стране, возможность варьирования состава препаратов, которая появилась с введением в практику фармакопейных статей предприятий, привели к необходимости расширения рынка и номенклатуры вспомогательных веществ.

Официальный перечень вспомогательных веществ, включенных в Государственный Реестр ЛС, состоит из 63 наименований.

Национальная номенклатура вспомогательных веществ США, Великобритании, включенных в фармакопеи этих стран, значительно шире. Так, в **Американской Фармакопее (USP XXVI)** Национальный формуляр включает порядка **385 наименований** вспомогательных веществ, 280 монографий находятся в стадии разработки. Британская фармакопея (2001 г.) регламентирует требования к качеству 290 вспомогательных веществ.

В ФГУ «НЦЭСМП» начата работа по формированию Национального перечня вспомогательных веществ, которая позволит узаконить применение новых, ранее не используемых при изготовлении отечественных препаратов, вспомогательных веществ и провести ревизию устаревших веществ, давно не применяемых в фармацевтической промышленности. Создание этого Перечня тесно связано с проблемой разработки и утверждения нормативной документации, регламентирующей качество вспомогательных веществ. В настоящее время в **ФГУ «НЦЭСМП» подготовлены и утверждены фармакопейные статьи на кислоту хлористоводородную концентрированную, натрия метабисульфит, калия метабисульфит, диоксид титана, тальк, кислоту лимонную и т.д.** В этих фармакопейных статьях предусмотрена оценка качества вспомогательных веществ на уровне требований, предъявляемых ведущими зарубежными фармакопеями.

Положение о территориальном органе контроля качества лекарственных средств на территории субъекта РФ

Проект

1. Общие положения

1.1. Настоящий документ определяет основные направления и рекомендации по порядку проведения контроля качества лекарственных средств на территории субъектов Российской Федерации, осуществляемого территориальными органами контроля качества лекарственных средств.

Настоящее Положение может применяться всеми субъектами обращения лекарственных средств, осуществляющими контроль качества лекарственных средств на территории Российской Федерации.

1.2. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств (региональная контрольно-аналитическая лаборатория или центр контроля качества лекарственных средств) является экспертной организацией, осуществляющей свою деятельность в целях государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств в рамках полномочий, возложенных на него Министерством здравоохранения Российской Федерации, как федеральным органом контроля качества лекарственных средств.

1.3. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств создается для осуществления выборочного государственного контроля качества лекарственных средств при их поступлении по месту назначения, а также для проведения периодических проверок организаций в сфере обращения лекарственных средств (предприятий оптовой торговли, аптечных учреждений и ЛПУ), находящихся на территории соответствующих субъектов Российской Федерации. Периодические проверки предприятий-производителей лекарственных средств осуществляются по поручению Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - Минздрав России).

1.4. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств по поручению Минздрава России осуществляет отбор образцов лекарственных средств для целей государственного предварительного, выборочного и повторного выборочного контроля качества лекарственных средств.

Территориальный орган контроля качества лекарственных средств может осуществлять контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых аптеками и ЛПУ, независимо от их организационно-правового статуса и форм собственности.

Территориальный орган контроля качества может осуществлять выборочный контроль качества всех лекарственных средств (в том числе фармацевтических субстанций), поступающих по месту назначения на территорию Российской Федерации на предприятия оптовой торговли, в аптечные учреждения и ЛПУ, осуществлять контроль за порядком и условиями хранения лекарственных средств.

В своей деятельности территориальный орган контроля качества лекарственных средств руководствуется законодательством Российской Федерации, приказами, распоряжениями и другими нормативными актами Минздрава России, а также законодательством субъектов Российской Федерации, если они не противоречат законодательству Российской Федерации.

Территориальные органы контроля качества лекарственных средств действуют в рамках полномочий по осуществлению государственного контроля качества лекарственных средств, возложенных на них Минздравом России и органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

Территориальные органы контроля качества лекарственных средств осуществляют свою деятельность во взаимодействии с органами управления здравоохранением и фармацевтической деятельностью субъектов Российской Федерации, органами по сертификации лекарственных средств и испытательными лабораториями.

1.11. Руководство территориальным органом контроля качества лекарственных средств осуществляет его руководитель (директор, заведующий), назначаемый органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации. Руководитель территориального органа контроля качества должен иметь высшее профильное образование и стаж работы в области контроля качества лекарственных средств не менее 3 лет.

Организационная структура и штат территориального органа контроля качества лекарственных средств определяется в соответствии с его основными задачами, объемом выполняемых работ и действующим законодательством.

Территориальный орган контроля качества должен располагаться в помещении, обеспечивающем осуществление возложенных на него задач, безопасные условия труда персона-

ла, и отвечающем требованиям санитарных норм и правил.

Оснащение территориального органа контроля качества лекарственных средств приборами, средствами измерения, инвентарем, автотранспортом, реактивами и стандартными образцами, нормативными документами должно соответствовать действующим требованиям и стандартам качества лекарственных средств.

Территориальный орган контроля качества лекарственных средств является самостоятельным юридическим лицом и отвечает по своим обязательствам в соответствии с законодательством Российской Федерации.

1.17. Ликвидация (реорганизация) территориального органа контроля качества осуществляется в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, с последующим уведомлением Минздрава России.

Территориальный орган контроля качества лекарственных средств приступает к выполнению своих функций после получения соответствующего разрешительного документа от Минздрава России, подтверждающего возможность его работы в области контроля качества лекарственных средств.

II. Основные задачи и функции территориального органа контроля качества лекарственных средств

2.1. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств осуществляет выборочный контроль качества лекарственных средств, поступающих по месту назначения, с целью обеспечения населения качественной лекарственной продукцией и своевременного информирования субъектов обращения лекарственных средств о необходимости изъятия из обращения на территории Российской Федерации лекарственных средств, качество которых не соответствует требованиям нормативной документации, а также лекарственных средств, являющихся подделками зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств. Контроль качества лекарственных средств осуществляется по показателям «описание», «упаковка», «маркировка» и иным методам контроля в соответствии с нормативными документами Минздрава России.

2.2. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств осуществляет контроль за соблюдением технологических и санитарных норм при изготовлении ле-

карственных средств в аптечных учреждениях, соблюдением аптеками требований по обеспечению качества изготавливаемых лекарственных средств в соответствии с нормативной документацией.

2.3. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств может осуществлять контроль за порядком и условиями хранения лекарственных средств на складах предприятий-производителей лекарственных средств, предприятий оптовой торговли лекарственными средствами, аптечных учреждений и ЛПУ.

2.4. Регулярно территориальный орган контроля качества лекарственных средств осуществляет:

- контроль качества воды очищенной, воды для инъекций, всех видов лекарственных форм, изготовленных в аптечных учреждениях, по рецептам и требованиям ЛПУ, внутриаптечной заготовки и фасовки, концентратов, полуфабрикатов, скоропортящихся лекарственных форм, фармацевтических субстанций, предназначенных для изготовления лекарственных средств;

- при наличии микробиологической службы микробиологический контроль в аптеках стерильных лекарственных средств, воды очищенной, флаконов, укупочных и других материалов;

- при наличии соответствующей технической базы может обеспечивать аптечные учреждения реактивами и титрованными растворами по заявкам и осуществлять контроль за их использованием.

2.5. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств по согласованию может участвовать в работе комиссий по подготовке решений о выдаче лицензий аптечным учреждениям на право осуществления видов деятельности, связанных с обращением лекарственных средств, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

2.6. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств участвует в работе комиссий по отбору образцов лекарственных средств для целей государственного контроля качества лекарственных средств, создаваемых Минздравом России. При этом образцы лекарственных средств, изъятых для целей государственного контроля качества, хранятся в соответствии с требованиями, предъявляемыми Минздравом России к хранению соответствующих форм и групп лекарственных средств.

2.7. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств контролирует выполнение предприятиями розничной торговли лекарственными средствами предписаний Минздрава России по улучшению качества изготовления лекарственных средств, получившими такое предписание, а также, по поручению Минздрава России, выполнение предписаний предприятиями-производителями лекарственных средств.

2.8. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств может оказывать организационно-методическую и консультативную помощь организациям в сфере обращения лекарственных средств по вопросам контроля качества лекарственных средств, может быть базой практики и стажировки для выпускников учебных заведений фармацевтического профиля.

2.9. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств представляет в Минздрав России оперативную информацию о случаях выявления несоответствия качества лекарственных средств требованиям стандартов качества, незаконных копий или подделок зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств.

III. Права и ответственность территориального органа контроля качества лекарственных средств

3.1. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств имеет право самостоятельно планировать и организовывать свою деятельность, разрабатывать порядок и сроки проведения проверок в пределах своей компетенции.

3.2. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств может проводить проверку производственных аптек и ЛПУ на соответствие требованиям, предъявляемым при изготовлении лекарственных средств.

3.3. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств имеет право на основании указания Минздрава России беспрепятственно получать доступ на любое предприятие оптовой торговли, производственную аптеку или ЛПУ, изымать образцы изготавливаемых лекарственных средств, снимать копии с документов, необходимых для проведения контроля изготовления и качества изготавливаемых лекарственных средств.

3.4. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств имеет право запрещать изготовление лекарственных средств и продажу аптечными учреждениями уже изготовленных лекарственных средств в случаях выявления нарушения требований к изготовлению данных лекарственных средств аптечными учреждениями.

Территориальный орган контроля качества лекарственных средств имеет право вносить предложения по совершенствованию организации деятельности по изготовлению лекарственных средств, предприятий оптовой торговли, о привлечении к ответственности лиц, виновных в изготовлении лекарственных средств, качество которых не соответствует требованиям нормативной документации, или незаконных копий зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств.

В случае выявления на подведом-

ственной территории указанных в п. 3.5. лекарственных средств территориальный орган контроля качества лекарственных средств имеет право вносить предложения в Минздрав России и орган исполнительной власти соответствующего субъекта Российской Федерации о приостановке реализации, необходимости изъятия и уничтожения в установленном порядке подобных лекарственных средств.

3.7. Территориальный орган контроля качества лекарственных средств должен своевременно принимать меры по приостановке реализации и изъятию из обращения лекарственных средств на основании предписаний Минздрава России, с уведомлением последнего о принятых мерах.

Территориальный орган контроля качества лекарственных средств может в установленном порядке проводить на договорной основе проверку качества лекарственных средств, поступающих от субъектов фармацевтического рынка Российской Федерации, имеющих лицензию на право осуществления одного из видов деятельности, связанного с обращением лекарственных средств, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Территориальный орган контроля качества лекарственных средств может принимать участие в работе комиссий по аттестации и сертификации специалистов по вопросам присуждения им квалификационных категорий или определению степени соответствия занимаемой должности.

Территориальный орган контроля качества устанавливает организационную структуру и штатную численность своих работников в соответствии с действующими нормативами, самостоятельно решает вопросы оплаты труда работников в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Территориальный орган контроля качества лекарственных средств несет ответственность за качество и своевременность выполнения возложенных на него основных задач и функций, правильность ведения учета своей деятельности по вопросам контроля качества лекарственных средств и достоверность представляемых в Минздрав России сведений, ведет Реестр лекарственных средств, подвергшихся выборочному контролю качества по показателям «описание», «упаковка», «маркировка» и иным методам контроля при поступлении их по месту назначения.

Руководитель территориального органа контроля качества лекарственных средств несет персональную ответственность за его работу перед Минздравом России и органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации, представляет и защищает в государственных и общественных органах Российской Федерации интересы учреждения.

DGM

PHARMA APPARATE



Швейцарская компания Фарма-Аппарате Хандель АГ предлагает широкий спектр современного фармацевтического оборудования под маркой **DGM Pharma Apparate**, изготовляемого на производственных площадях компании в Китае, с наилучшим соотношением цены и качества



- ✔ Оборудование для таблеточного производства
- ✔ Для производства капсул, мягких и жидких лекарственных форм
- ✔ Счетно-фасовочные и ампульные линии
- ✔ Приборы для испытаний
- ✔ вспомогательное оборудование



Москва, пл. Курчатова, 1, тел (095) 510-56-01, 727-86-39
E-mail: info@dgmrussia.ru [http:// www.dgmrussia.ru](http://www.dgmrussia.ru)

Микрофилтрационные технологии ООО НПП «Технофильтр» в фармацевтическом производстве



НПП «Технофильтр» - ведущий отечественный разработчик мембранных технологий в области микрофилтрации жидкостей и газов. Единственный производитель мембранных фильтрующих элементов патронного типа в России и СНГ. Наши партнеры - более 50 предприятий фармацевтической индустрии.

Производит и поставляет
Мембранные фильтрующие элементы от 0,1 до 3 мкм:

- ♦ Патронные картриджи (гофрированные)
- ♦ Капсулы
- ♦ Диски диаметром от 13 до 293 мм

Глубинные фильтрующие элементы от 1 до 100 мкм
Фильтродержатели и филтрационные установки различных модификаций.

Области применения

Предварительная, тонкая, осветляющая и стерилизующая филтрация

- ✔ Лекарственных препаратов
- ✔ Белковых препаратов крови
- ✔ Культуральных и бактериальных сред
- ✔ Инфузионных и стандартных растворов для инъекций
- ✔ Водных и спиртовых растворов
- ✔ Витаминных и галеновых препаратов
- ✔ Масляных растворов и биопрепаратов
- ✔ Технологического воздуха, газов, пара и воды

Вся продукция сертифицирована для медицинской промышленности

Работая с НПП
«Технофильтр»,
Вы получаете:

- ✔ Широкий ассортимент при выборе продукции.
- ✔ Наилучшее соотношение «цена-качество».
- ✔ Минимальные сроки поставки.
- ✔ Квалифицированное решение вопросов филтрации.
- ✔ Быстрый и профессиональный сервис.



ТЕХНОФИЛЬТР, ООО НПП,

600016, Россия, г. Владимир, ул. Б. Нижегородская, 77
Т/ф. (0922) 23-48-47, 27-63-37. Т. (0922) 31-28-38, 27-62-86
E-mail: technofilter@mail.ru Internet: www.technofilter.ru

САРТОРИУС – всё, что нужно для экономического и эффективного современного производства, исследования и контроля качества фармпрепаратов

Марка, известная всему миру

Уже более 100 лет марка «Сарториус» известна во всём мире своим высочайшим качеством и надёжностью в области сепарации и весоизмерительной техники. Компания, насчитывающая более 3500 сотрудников по всему миру, ведёт свою историю от университетской мастерской точной механики, которую открыл в 1870 году Флоренс Сарториус. Фирма Сарториус АГ, расположенная в самом центре Германии – в старинном университетском городе Геттингене, получила мировое признание благодаря применению новейших технологий и непревзойдённому качеству продукции, обеспечивающей оптимизацию процессов пользователя в науке и на производстве. Продукция Сарториус используется в самых ответственных отраслях экономики – медицине и здравоохранении, фармацевтике и биотехнологии, производстве продуктов питания и напитков, а также крупными государственными учреждениями, предприятиями Госстандарта и различными инспектирующими органами.

Мировой масштаб производства

В концерн Сарториус Групп объединены восемь фирм, филиалы и представительства которых расположены в 110 странах мира. Их производственная программа включает более 3.000 наименований продукции - от лабораторных принадлежностей до сложнейших автоматизированных систем производства. Опытные инженеры предлагают комплексные решения по оснащению производств и лабораторий, разработку и поставку под ключ специальных проектов, техническое обслуживание и обучение. Ноу-хау фирмы Сарториус охватывает опыт и знания в области биотехнологии, практику применения сепарационной техники для концентрации, очистки, разделения и выделения целевых продуктов в различных технологических процессах производства фармацевтических и пищевых продуктов.

Сарториус в России – верность традициям

Отношения фирмы Сарториус и России имеют давнюю историю. В самом начале XX-го столетия в Санкт-Петербурге существовал торговый дом, поставляющий весы «Сарториус» по всей России. Материальным свидетельством многолетних деловых контактов являются весы, произ-

веденные в 1924 году и демонстрирующиеся в Политехническом музее в Москве. Результатом возобновления деловых отношений с бывшим Советским Союзом в 70-ых годах и их успешного развития стало образование ряда совместных предприятий и сервисно-консультационных центров таких, как ЗАО «Владисарт» (г. Владимир), ЗАО «Сартогосм» (г. Санкт-Петербург), ИТЦ ООО «Сарторос» (г. Москва) и т.д.

Качество, подтверждённое сертификатами

Основной принцип философии фирмы Сарториус - удовлетворение самого специфического запроса потребителя посредством высококачественного продукта, процесса и сервиса, соответствующего самым жёстким мировым стандартам. Все подразделения фирмы Сарториус сертифицированы с 31 мая 1994 года в соответствии DIN ISO 9001, а фильтрационная техника также по DIN EN 46001 – стандарту для медицинского оборудования. Производство фильтрационного оборудования и фильтроэлементов (на одном из самых современных заводов Европы - «Завод 2001» в Гёттингене, ФРГ) аттестовано по стандартам GLP/GMP. Однако, стандарт ISO 9001 - это лишь концепция обеспечения качества, не рассматривающая специфические требования,

предъявляемые к продукту в зависимости от области его применения. Эту функцию выполняют документы, которые легли в основу концепции качества фирмы Сарториус задолго до сертификации ISO:

- основы GMP (FDA, PIC, DH, EEC-GMP, ISO 198),
- европейские и международные правила, предписания и нормы, и разработки учёных фирмы Сарториус.

Традиции точности и качества производства, сервисного обслуживания, инжиниринга и технологических инноваций, положенные в основу деятельности фирмы её основателем Флоренцем Сарториус, до сих пор делают марку «Сарториус» известной по всему миру в трёх составляющих производственной программы современного предприятия:

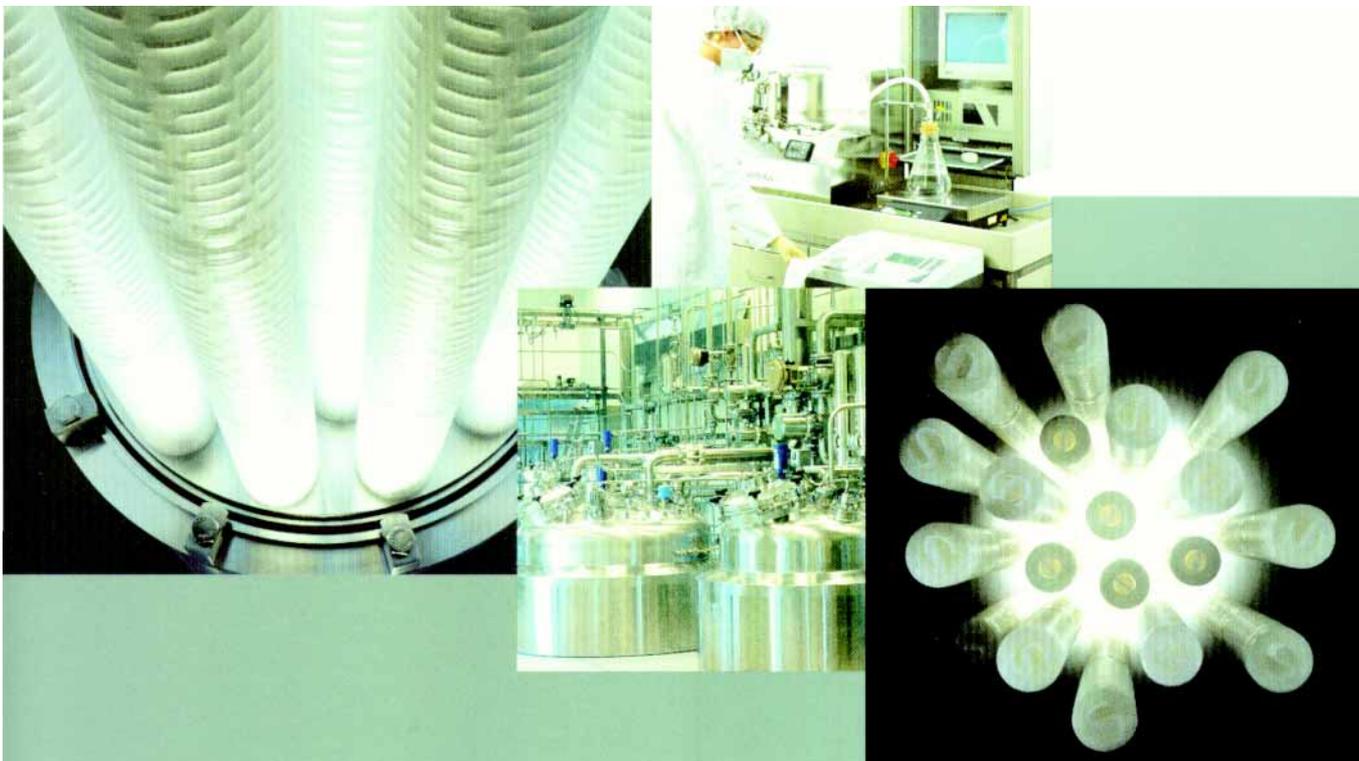
- мехатроника,
- сепарационная техника,
- техника охраны окружающей среды.

МЕХАТРОНИКА

Лабораторные и промышленные весы, рН-метры, анализаторы влажности, дозаторы, металлодетекторы, конвейерные весы и весоизмерительные ячейки – более 300 различных типов точных электронных приборов для определения массы от тысячной грамма до 3000 кг, измерения влажности, измерения значения рН и определения плотности с широким спектром прикладных программ для лабораторных исследований и производства. Платформенные весы и весовые системы с возможностью дозировки и подсчёта, металлоискатели, мобильная весовая техника и модульные системы для склада позволят комплексно решить задачи и оптимизировать процесс производства пользователя.

БИОТЕХНОЛОГИЯ

Сепарационная техника для лабораторий – приборы и материалы для проведения исследо-



ваний и валидационных испытаний, контроля качества сырья и готового продукта. Новейшие разработки в области лабораторного концентрирования и разделения субстанций, сбора культуры клеток:

- фильтрующие материалы с различной сорбцией, структурой, толщиной, зарядом, размером пор, молекулярно-массовым разделением,
- устройства для обработки объёмов от 5 до 500 мл в разных режимах фильтрации,
- системы для контроля стерильности и микробной загрязнённости,
- аксессуары для удобного и быстрого проведения лабораторных исследований.

Сепарационная техника для промышленного производства — большой выбор фильтрующих элементов и систем напорной, статической и поперечной фильтрации для фармацевтической и

биотехнологической промышленности, производства продуктов питания и напитков, химии и техники. Инжиниринг сепарационных систем для индивидуальных проектов и пилотного тестирования от мануального до автоматического режима:

- системы предварительной очистки жидкостей и газов,
- системы обеспложивания и холодной стерилизации,
- системы выделения ценных продуктов и концентрирования,
- полностью автоматизированные производства под ключ.

Оборудование для ферментации - комплекс предложений для исследовательских и производственных процессов ферментации:

- лабораторные, пилотные и промышленные ферментёры объёмом от 0,5 до 500 литров с системой цифровых измерений и датчиками,
- биореакторы объёмом 5, 35 и 50 мл для культивирования клеток,

-электронные компоненты для автоматизации, контроля и управления процесса,

-периферийные компоненты для вывода данных.

Оборудование и материалы, поставляемые от фирмы «Сарториус АГ», имеют международные сертификаты и внесены в Регистрационное удостоверение Минздрава № 2000/373 от 4 августа 2000 г.

ТЕХНИКА ОХРАНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Энергосберегающие безотходные технологии переработки жидких и газообразных технологических отходов, контроль содержания воздуха и воды:

- приборы мониторинга окружающей среды,
- системы улавливания опасных и вредных веществ в сточных водах и выбросах,
- производственные системы оборотного цикла.



Sartorius AG

Weender Landstraße 94 – 108
D- 37075 Göttingen
Phone: +49 551 308 3208
+49 551 308 3989
Fax: +49 551 308 3555
E-mail: zoe-gus@sartorius.com
www.sartorius.com

ЗАО «Сартогосм»
192007, Санкт-Петербург
ул. Курская 28 / 32
Тел./факс: (+7) 812-380 2565,
-380 2560
E-mail: info@sartogosm.ru
www.sartogosm.ru

ЗАО «Владисарт»
600031, Владимир
ул. Добросельская 191г
Тел./факс: (+7) 0922-21 34 86,
-31 29 68, -31 27 55
E-mail: vladisart@vtsnet.ru
www.vladisart.ru

ИТЦ Сарториус
Москва
ул. Стромынка 13
Тел.: (+7) 095-101 22 41
Тел./факс: (+7) 095-956 22 41
E-mail: itc.moscow@relcom.ru



КАЧЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ - НА УРОВЕНЬ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ



■ **А.В.Буран, начальник отдела Департамента государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава России**

велики пробелы в ассортименте противоопухолевых препаратов, инсулинов и других препаратов для лечения эндокринных заболеваний, антибиотиков цефалоспоринового ряда, средств для анестезии, отдельных видов сердечно-сосудистых препаратов, медикаментов для лечения бронхиальной астмы и др.

Важнейшей проблемой, требующей решения, является внедрение в производство правил GMP на основе стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств». Внедрение стандартов GMP позволит обеспечить выпуск высокоэффективных лекарственных препаратов, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем фармацевтических рынках. В этих целях Минэкономики России и Минздравом России введен в действие вышеуказанный стандарт отрасли ОСТ 42-510-98. Приказом №432\512 предусматривается полностью перейти на производство продукции в соответствии с этим стандартом на предприятиях, выпускающих фармацевтические субстанции, к 2008 году.

Внедрение отраслевых правил GMP обусловило проведение целого комплекса работ по пересмотру и корректировке норм и правил, касающихся организации, проектирования, производства и ввода в эксплуатацию объектов медицинской промышленности.

Переход предприятий на требования GMP требует масштабных инвестиций. В условиях дефицита бюджетных средств основными источниками финансирования являются собственные средства предприятий, кредиты банков, средства бюджета развития, капитальные вложения отечественных фирм, иностранные инвестиции.

В связи с резким сокращением бюджетных ассигнований на НИОКР (не более 10% от потребности) разработка оригинальных фармацевтических субстанций производится в ограниченном количестве, не способном удовлетворить потребности производителей готовых лекарственных средств. Тем не менее, несмотря на трудности с финансированием НИОКР, за последние годы завершен ряд проектов по созданию высокоэффективных субстанций лекарственных средств.

Проекты по созданию субстанций лекарственных средств и готовых форм на их основе, финансируемые за счет бюджетных средств:

- ♦ Разработана технология получения субстанции и готовой лекарственной формы воспроизведенного препарата для лечения желудочно-кишечных заболеваний ТРОПИСЕТРОН.

- ♦ Разработана технология получения субстанции и готовой лекарственной формы ДОКСО-РУБИЦИНА во флаконах для инъекций.

- ♦ Разработана технология получения субстанции и готовой лекарственной формы воспроизведенного препарата на основе микробиологического сырья ДЕКСТРАН-1000.

- ♦ Разработана технология получения субстанции и готовой лекарственной формы ПИРАЗИНАМИДА – противотуберкулезного препарата.

Кроме того, на СКТБ "Технолог" организовано производство субстанции нового, оригинального, не имеющего структурных аналогов отечественного радиосенсибилизатора – КСАНТОБИНА.

Инновационные проекты:

- ♦ СКТБ "Технолог" организовано производство субстанции деполаризующего мышечного релаксанта ДИТИЛИНА.

Важнейшим вопросом при

Отечественные производители фармацевтических субстанций в условиях рыночной экономики оказались в гораздо более тяжелом положении, чем производители готовых лекарственных средств. За последние 8 лет объем производства субстанций в России сократился более, чем в 5 раз, при том, что производство готовых лекарственных средств снизилось менее, чем на треть.

Из-за отсутствия на российском рынке новых, более эффективных видов фармацевтических субстанций обновление номенклатуры лекарственных средств на ведущих предприятиях отрасли в основном осуществляется за счет дженериковых препаратов, произведенных из импортных субстанций. Их выпуск в настоящее время составляет, например, на ЗАО «Брынцалов – А» 75 % от общего объема производства, ОАО «Акрихин» – 90%, ФГУП «Мосхимфармпрепараты им.Семашко» – 85%.

Из отечественных субстанций предприятиями отрасли выпускается лекарственных средств не более 15% от общего объема их производства.

Немаловажной причиной этого является то, что действующие в настоящее время производственные мощности по выпуску субстанций не соответствуют структуре спроса на них. Не производятся (или производятся в небольшом количестве) субстанции лекарственных препаратов для лечения ряда серьезных заболеваний, сохраняется выпуск устаревших препаратов. Особенно

освоении и производстве лекарственных субстанций является их качество. Что касается качества отечественных фармацевтических субстанций, то наибольшее количество бракованных субстанций было выявлено в 2000 году — 51 позиция против 36 в 1999г. В 2001г. Департаментом государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники было выявлено и забраковано по различным показателям 17 позиций фармацевтических субстанций отечественного производства, в 2002 — 19, за 7 месяцев 2003 — 13.

Среди наиболее часто встречающихся забракованных субстанций отметим такие, как: Магния сульфат, Резорцин, Цинка окись, Метамизол натрия, Анестезин, Аспирин, Ацетилсалициловая кислота, Димедрол, Калия хлорид, Кальция карбонат осажденный, Натрия бензоат, Натрия бромид, Натрия гидрокарбонат, Натрия хлорид, Натрия цитрат для инъекций, Рутин, Эуфиллин.

Одним из факторов, отражающим перспективы развития отечественных фармацевтических субстанций, является динамика их регистрации. Так, за 7 месяцев 2003 года Департаментом государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава России было зарегистрировано 58 позиций фармацевтических субстанций, 39 из которых, составляют субстанции российских заводов производителей. Данный показатель говорит о том, что постепенно происходит повышение степени заинтересованности отечественных фармпроизводителей в освоении производства фармацевтических субстанций.

Тем не менее, вследствие низкой конкурентной способности отечественного производства субстанций российские фармацевтические предприятия перешли на выработку готовых лекарственных препаратов из субстанций, закупаемых за рубежом, отдавая предпочтение продукции Китая и Индии, как более дешевой, и, в ряде случаев, высокоэффективным и современным субстанциям из стран Европы. Так, например, из 19 зарегистрированных в течение 7 месяцев 2003 зарубежных субстанций 11 наименований имеют происхождение из Китая, Индии и стран СНГ.

До августа 1998 г. значительная доля субстанций, поступающих на отечественный рынок, была китайского производства и зачастую весьма низкого качества. Привлекательной стороной этой продукции была цена — в 2-3 раза более низкая, чем на существующие российские аналоги. С наступлением кризиса зарубежным субстанциям стало сложнее выдерживать ценовую конкуренцию, и с осени 1998 г. наметилась тенденция к повышению спроса на российскую продукцию. Однако поспешность отказа от выпуска субстанций, проявленная многими заводами в прошлые годы, принесла плохие плоды. Улучшение положения отечественных производителей, которое могло бы произойти после уменьшения объемов операций, совершаемых зарубежными фирмами, и занятия ими опустевших ниш рынка стало невозможным по причине значительной зависимости предприятий от импорта субстанций, а также прекращения их выпуска ведущими предприятиями отрасли, такими, например, как «Акрхин».

Вместе с тем, следует заметить, что качество импортируемых субстанций оставляет желать много лучшего. По данным Департамента государственного контроля в течение 2001 года были забракованы 26 позиций импортных фармацевтических субстанций, как не отвечающих требованиям нормативной документации, в 2002 — 11, за 7 месяцев 2003 — 6.

Из иностранных производителей фармацевтических субстанций, не отвечающих требованиям НД, можно выделить производителей Китая, Германии и Украины. Так, в 2001 году было забраковано соответственно: Германия — 3, Китай - 11 и Украина - 2 забракованные позиции. В 2002 году — 1, 3 и 3 позиции соответственно. За 7 месяцев 2003 года — 1 и 3 позиции. При этом, некоторые иностранные производители «снабжают» российский рынок некачественными субстанциями с завидной регулярностью, впрочем, как и производители, находящиеся на территории Российской Федерации. В основном, в списке брака фигурируют такие позиции, как Аскорбиновая кислота, Рутин, Фурадонин, Анестезин, Пирацетам, Глюкоза, Аминокaproновая кислота, Анальгин, Ацетилсалициловая кислота и другие.

Особенности производства субстанций в России, как объекта государственного регулирования

Производство субстанций — одна из важнейших подотраслей фармацевтической промышленности. В целом производству субстанций свойственны следующие основные особенности:

- высокая социальная значимость продукции;

- высокая научно-, материало- и энергоемкость выпускаемой продукции;

- длительность процесса разработки новых перспективных лекарственных субстанций и соответственно лекарственных средств, получаемых как на основе уже имеющихся субстанций (что особенно характерно для микробиологического синтеза), так и при создании оригинальных препаратов;

- длительность и характер регламентируемого производственного цикла по выпуску продукции (наличие как периодических, так и непрерывных технологических процессов);

- большое разнообразие применяющихся технологических процессов и используемых при этом видов оборудования, сырья и материалов (практически, при отсутствии возможности взаимозаменяемости, так как совокупность медико-биологических свойств наряду с химической структурой одного лекарственного средства не совпадает с таковой другого лекарственного средства);

- многостадийность технологических процессов (возможность применения совмещенных технологических схем);

- необходимость частого изменения, расширения и обновления номенклатуры выпускаемой продукции, вызванная, в том числе активной экспансией на отечественный фармацевтический рынок импортных патентованных препаратов и препаратов дженериков;

- односторонний акцепторный характер взаимоотношения со «смежниками» — поставщиками сырья, к которым относятся отрасли промышленности (химическая, нефтехимическая, пищевая, легкая) и сельского хозяйства (растениеводство, животноводство, некоторые другие), что не дает возможности проводить независимую сырьевую политику фармацевтическим предприятиям;

-необходимость обеспечения экологической безопасности производства;

-крайне малое количество фармацевтических предприятий, выпускающих продукцию в соответствии с требованиями GMP (пока имеются лишь отдельные технологические линии, функционирующие на импортном оборудовании и сырье) и возникающая в этой связи необходимость реконструкции производств и внедрения стандартов GMP.

Государственное регулирование экономики ставит своей главной целью соблюдать интересы государства, общества в целом, и особенно социально незащищенных слоев населения.

Государство должно следить за тем, чтобы в условиях экономической свободы общественные интересы не были ущемлены устремлениями и интересами отдельных регионов, социальных групп, отраслей, монополий, предпринимателей, частных лиц.

Производство лекарственных средств, в том числе фармацевтических субстанций, и лекарственное обеспечение населения в целом — дело национальной безопасности, поэтому макроэкономическая перспективная политика должна учитывать эту проблему, как одну из основных для обеспечения здоровья и качества жизни населения.

Проводимые в нашей стране преобразования, направленные на формирование рыночной экономики, коренным образом изменили социальную и экономическую макросреду функционирования фармацевтического комплекса, включающего в себя фармацевтическую промышленность и производство субстанций, в частности.

В свете наметившейся стратегии государства по оздоровлению экономики, с учетом социального фактора, ожидаемого в перспективе вступления России в ВТО необходимо обозначить приоритетные направления совершенствования государственного регулирования фармацевтической промышленности в целом и производства субстанций в частности.

Минздравом России в этом направлении проводится следующая работа. С целью решения вопроса обеспечения отечественных предприятий более де-

шевыми видами фармацевтических субстанций с 2003 года ввоз незарегистрированных фармацевтических субстанций осуществляется в соответствии с «Положением об ускоренной процедуре государственной регистрации лекарственных средств», утвержденным приказом Минздрава России от 20.11.2002 № 352 и прошедшим государственную регистрацию в Минюсте России в установленном порядке (06.12.2002, № 4007). С целью упорядочения процедуры регистрации фармацевтических субстанций разработан регламент по проведению экспертизы образцов лекарственных фармацевтических субстанций при регистрации.

Минздравом России были направлены в Минэкономразвития России предложения по внесению изменений и дополнений в постановление Правительства Российской Федерации от 25.12.1998 № 1539 «О ввозе в Российскую Федерацию и вывозе из нее лекарственных средств и фармацевтических субстанций» в целях приведения его в соответствие с действующим законодательством (письмо Минздрава России от 03.01.2002 № 2510/17-02-14).

Кроме того, в Минздраве России создана рабочая группа для выработки предложений по изменению действующего порядка ввоза (вывоза) лекарственных средств, включая фармацевтические субстанции, а также по вопросу целесообразности сохранения порядка таможенного оформления медицинских товаров, сырья и комплектующих для их производства, утвержденного совместным приказом Минздрава России и ГТК России от 13.08.2001 № 792/321.

С целью усиления контроля качества лекарственных средств, находящихся в сфере обращения на территории Российской Федерации Минздравом России разработан и утвержден приказом от 4.04.2003 № 137 «Порядок осуществления государственного контроля качества лекарственных средств на территории Российской Федерации», который прошел регистрацию в Минюсте России в установленном порядке. Данный приказ определил механизм осуществления государственного контроля качества лекарственных средств, производимых отечественными предприя-

тиями, установил сроки и последовательность процедуры освоения предприятиями новых лекарственных средств и обеспечения стабильного качества уже освоенного ассортимента.

Вышеуказанным приказом утверждена согласованная с Минюстом России форма решения Минздрава России о выпуске лекарственного средства данного производителя в сферу обращения лекарственных средств на территории Российской Федерации. В особых случаях Минздравом России предусмотрено утверждение подобных решений на основании использования предприятием-производителем лекарственных средств нормативной документации с истекшим сроком действия. Рассмотрение Департаментом вопросов использования заявителями нормативной документации (ВФС, ФС) с истекшим сроком действия на ограниченный период в целях отработки технологии и прохождения предварительного государственного контроля осуществляется при условии документального подтверждения подачи на экспертизу с целью последующей регистрации лекарственного средства на производителя проекта ФСП по заявленному лекарственному препарату. Кроме того, подобные исключения возможны в случае освоения заявителями производства фармацевтических субстанций, либо готовых лекарственных средств, выпуск которых осуществляется в количествах, недостаточных для удовлетворения потребности населения (присутствие на рынке не более трех производителей данного лекарственного средства).

Предприятия (фирмы), осуществляющие освоение и промышленный выпуск лекарственных средств, а также выпуск по измененной технологии или после перерыва (более трех лет) должны направлять на предварительный контроль в ИГКЛС ФГУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России образцы первых трех серий каждого подобного лекарственного средства для проведения предварительного государственного контроля.

Образцы лекарственных средств должны направляться в НЦ ЭСМП вместе с образцом субстанции, из которой они изго-

товлены, в количестве, достаточном для проведения четырех анализов (в том числе, один образец для ведения архива). Образец субстанции должен сопровождаться аналитическим паспортом по результатам входного контроля и аналитическим паспортом (сертификатом качества) производителя. Для зарубежных субстанций дополнительно должны быть указаны даты ее изготовления и окончания срока годности.

Не допускается производство лекарственных средств с использованием незарегистрированных субстанций отечественного или зарубежного происхождения и субстанций, не снятых с режима предварительного государственного контроля качества.

Образцы лекарственного средства должны направляться в НЦ ЭСМП вместе со стандартными образцами и стандартными образцами веществ-свидетелей, необходимыми для проведения контроля. Каждый стандартный образец должен сопровождаться оригиналом или заверенной копией аналитического паспорта (сертификата качества) производителя.

Департамент государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, в целях разъяснения положений приказа Минздрава России от 4.04.2003 № 137 «Об утверждении Порядка осуществления государственного контроля качества лекарственных средств на территории Российской Федерации» (зарегистрирован Минюстом России 10.04.2003, регистрационный № 4399), опубликовал инструктивное письмо о порядке использования фармацевтических субстанций при изготовлении лекарственных средств. Данным порядком предусмотрено использование аптечными учреждениями и ЛПУ фармацевтических субстанций при изготовлении из них лекарственных средств только после прохождения процедуры предварительного государственного контроля качества используемых субстанций. Изготовление лекарственных средств аптечными учреждениями, имеющими в своем составе производственный отдел, а также аптеками лечебно-профилактических учреждений независимо от фор-

мы собственности осуществляется при наличии сертификата качества производителя фармацевтической субстанции и протокола анализа субстанции по всем показателям нормативной документации, выполненного ФГУ «НЦ ЭСМП» в порядке, определенном главой V вышеуказанного приказа.

Контроль за указанным порядком использования фармацевтических субстанций при изготовлении лекарственных средств осуществляется территориальными органами контроля качества лекарственных средств субъектов Российской Федерации. Информация о всех случаях



Е.С.Швец, председатель совета директоров «Русичи», ведущего поставщика фармацевтических субстанций

нарушения указанного порядка должна направляться территориальными органами контроля качества лекарственных средств в Департамент.

С целью развития нормативной базы, регламентирующей вопросы организации производства и контроля качества лекарственных средств в Российской Федерации, Минздравом России совместно с Госстандартом России был разработан проект специального технического регламента «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» на основе европейских требований. Данный документ в мае текущего года в установленном порядке был внесен на рассмотрение в Правительство Российской Федерации для принятия в виде постановления Правительства Российской Федерации. Указанные «Правила» содержат в качестве приложения № 18 «Правила производства фармакологически активных субстанций». В данном разделе подробно регламентируются следующие вопросы:

1. Управление качеством в производстве ФАС.
2. Ответственность отделов качества.
3. Внутренние аудиты (самоинспекция)
4. Требования к персоналу.
5. Требования к проектированию и строительству.
6. Документация и протоколы, включая систему документации и спецификации, протоколы очистки оборудования, протоколы на сырье, промежуточные продукты и упаковочные материалы.
7. Требования к промышленным регламентам (основные инструкции по производству и контролю качества).
8. требования к протоколам серии продукции (протоколы производства и контроля качества серии продукции).
9. Вопросы приемки и карантин.
10. Вопросы межоперационного контроля.
11. Контроль загрязнений
12. Упаковка и идентификационная маркировка ФАС и промежуточных продуктов.
13. Хранение на складе.
14. Проведение испытаний промежуточных продуктов и ФАС.
15. Аттестация (валидация) аналитических методик.
16. Контроль стабильности ФАС.
17. Срок годности и дата повторного проведения испытаний.
18. Резервные/архивные образцы.
19. Политика и документы проведения аттестации (валидации).
20. Отбраковка и переработка субстанций.
21. Возврат субстанций.
22. Применимость и прослеживаемость распространяемых промежуточных продуктов и субстанций.
23. Переупаковка, перемаркировка и обращение с промежуточными продуктами или ФАС.
24. Проверка стабильности.
25. Работа с претензиями и отзывами.
26. ФАС, предназначенные для проведения клинических исследований.

Введение данных требований на предприятиях отрасли, выпускающих фармацевтические субстанции, предусмотрено к 2008 году.

К вопросу нестабильности витамина В₁₂ /цианокобаламина/ в поливитаминных препаратах

■ О.В.Гунар, С.В.Денисова, Институт контроля лекарственных средств
ФГУ «НЦ ЭСМП», лаборатория микробиологии

Поливитаминные препараты занимают в настоящее время одно из ведущих мест в аптечных закупках и продажах. Известные тенденции фармацевтического рынка России и востребованность это продукции потребителями лекарств дают основания полагать, что актуальность этой группы препаратов будет только возрастать.

В целях удовлетворения потребности практического здравоохранения в лекарственных и профилактических препаратах отечественные предприятия фармацевтической промышленности выпускают витаминные препараты Аэровит, Гендевит, Декамевит, Компливит, Ундевит и др. Технологическое производство этих препаратов на разных предприятиях отрасли неодинаково: часть продукции выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, другая – в виде драже.

Качество витаминных препаратов декларируется производителями и подтверждается на стадиях предварительного и выборочного контроля, а также на стадии экспериментальной экспертизы в ФГУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения». В лаборатории микробиологии ФГУ «НЦ ЭСМП» было обращено внимание на снижение количественного содержания витамина В₁₂ в драже Гендевит и Ундевит, контролируемое микробиологическими методами.

Принимая во внимание, что переход промышленности на производство таблеток Ундевит и Гендевит (вместо драже) сопряжен с закупкой за рубежом дорогостоящих гранул витамина А, которые не выпускает отечественная промышленность, встает вопрос о принятии мер для стабилизации количественного содержания витамина В₁₂ в драже Гендевит и Ундевит.

Нами были исследованы 2 наименования препаратов в форме драже (Гендевит, Ундевит) и 5 наименований препаратов в форме таблеток, покрытых оболочкой (Аэровит, Вигератин, Декамевит, Компливит, Пентовит, Ундевит) фармацевтических производств стран СНГ (Российской Федерации, Украины, республики Беларусь). Препараты Гендевит, Ундевит (драже), Аэровит, Декамевит, Компливит, Ундевит (таблетки, покрытые оболочкой) содержат в своем составе наряду с витамином В₁₂ аскорбиновую кислоту (витамин С). Для сравнения были также исследованы таблетки Пентовит и Вигератин, содержащие в своем составе витамин В₁₂ и не содержащие аскорбиновую кислоту.

В исследованных поливитаминных препаратах было определено количественное содержание витамина В₁₂ микробиологическим методом при поступлении и в процессе хранения до истечения срока годности препарата.

Результаты исследований

В исследованных препаратах таблетки Аэровит, Компливит (по 10 серий каждого наименования) количественное содер-

жание витамина В₁₂ через 2 года хранения было в пределах нормативных требований. Причем, в препарате Компливит его содержание сохранялось и через 5 лет хранения на нижнем пределе нормативных требований (при сроке годности 2 года).

В 10 сериях таблеток Пентовит содержание цианокобаламина через 3 года соответствовало требованиям нормативной документации. В 5 сериях таблеток Ундевит, впервые выпущенных промышленностью РФ и идентичных по составу драже Ундевит, количественное содержание витамина В₁₂ через 1,5 года хранения (при сроке годности 2 года) находилось в пределах нормативных требований.

В 15 сериях таблеток Вигератин, содержащих в своем составе только витамин В₁₂ и протеолитические ферменты, изготовленные из животного сырья, количественное содержание цианокобаламина через 2 года (срок годности) осталось без изменения по сравнению с первоначальным содержанием при поступлении и соответствовало нормативным требованиям.

В 16 сериях (из 18 исследованных) таблеток Декамевит производства предприятий РФ

и Украины через 2 года хранения установлено снижение содержания цианокобаламина на 26-66% от первоначально определенного значения, что составило 23-89% его содержания к нижнему пределу требований (0,00008 г/табл.) нормативной документации.

При первичном исследовании количественного содержания в драже Ундевит 42% серий препарата (24 из 57 исследованных) не соответствовали требованиям нормативной документации.

Нестабильность цианокобаламина отмечалась как при определении непосредственно после изготовления препарата, так и в процессе хранения с тенденцией его полной инактивации к 6 месяцам после изготовления. Через 1 год хранения (срок годности) препарата (30 серий из 30 исследованных) установлено полное отсутствие витамина В₁₂ (табл. 1).

После увеличения допуска содержания витамина В₁₂ в препарате с ± 10% до ± 30%, что соответственно привело к увеличению исходной загрузки витамина в производстве, уровень содержания в проверенных 16 сериях препарата через 1 год хра-

Количественное содержание витамина В₁₂ в драже Ундевит производства предприятий РФ и Украины в зависимости от срока хранения

Таблица 1

Повторность определения	Срок хранения (в месяцах)	Количество исследованных серий с содержанием витамина В ₁₂ в мкг/драже		
		0 - 0.60	0.70 - 1.30	1.40 - 2.60
		не соответствуют требованиям НД *		соответствуют
	1-2	5	8	16
	2-3	1	6	11
Первичное	4	1	3	1
	5-6	0	0	5
	Всего:	7	17	33
	Итого:		57	
	5-6	12	1	1
Повторное	Всего:		14	
	12	30	0	0
	Всего:		30	

Примечание: * НД - нормативная документация

нения был выше, однако в большинстве случаев (12 из 16 исследованных) достичь нижней границы требований нормативной документации не удалось.

В драже Гендевит (25 серий) также выявлена нестабильность витамина В₁₂ как при исследовании препарата непосредственно после его изготовления, так и в процессе хранения наблюдается снижение количественного содержания витамина В₁₂ через 1 год хранения до 0-2 мкг в 1 драже вместо 8 мкг (нижняя граница требований по нормативной документации).

Таким образом, из исследованных препаратов нестабильность витамина В₁₂ до окончания срока годности выявлена в драже Ундевит, Гендевит и таблетках Декамевит. Нестабильность витамина В₁₂ и снижение его количественного содержания до окончания срока годности поливитаминных препаратов в форме драже и таблеток, очевидно связана с технологией производства и взаимодействием витамина В₁₂ с другими витаминами (в частности, с аскорбиновой кислотой).

В таблице 2 суммированы данные по сохранности витамина В₁₂ к концу срока годности в зависимости от лекарственной формы препаратов и приведено соотношение в них количественного содержания витамина В₁₂ и аскорбиновой кислоты по нормативной документации (НД).

Из литературы известно, что витамин В₁₂ может разлагаться не только аскорбиновой кислотой, но и продуктами ее окисления. Причем, разложение происходит в присутствии воздуха, света, микроколичеств меди и железа, обычно имеющихся в дистиллированной и водопроводной воде, которая используется в производстве поливитаминных препаратов.

ГОСТы на воду питьевую и дистиллированную допускают содержание ионов меди (в первом случае - не более 1 мг/л, во втором - не более 0,02 мг/л) и ионов железа (в первом случае -

не более 0,3 мг/л, во втором - не более 0,05 мг/л). По ОСТу вода деионизованная содержит ионов меди не более 0,003 мг/л, а ионов железа - не более 0,005 мг/л.

Принимая во внимание сказанное выше, можно предположить, что одной из возможных причин нестабильности витамина В₁₂ в поливитаминных препаратах является использование при их производстве воды с недостаточной степенью очистки. Более высокая степень очистки воды приведена в ФС 42- 2003- 83 «Вода деминерализованная для инъекций». Также во избежание потерь при определении количественного содержания витамина В₁₂ микробиологическим методом необходимо использование в лабораторной практике воды с более высокой степенью очистки - свежедистиллированной и деминерализованной.

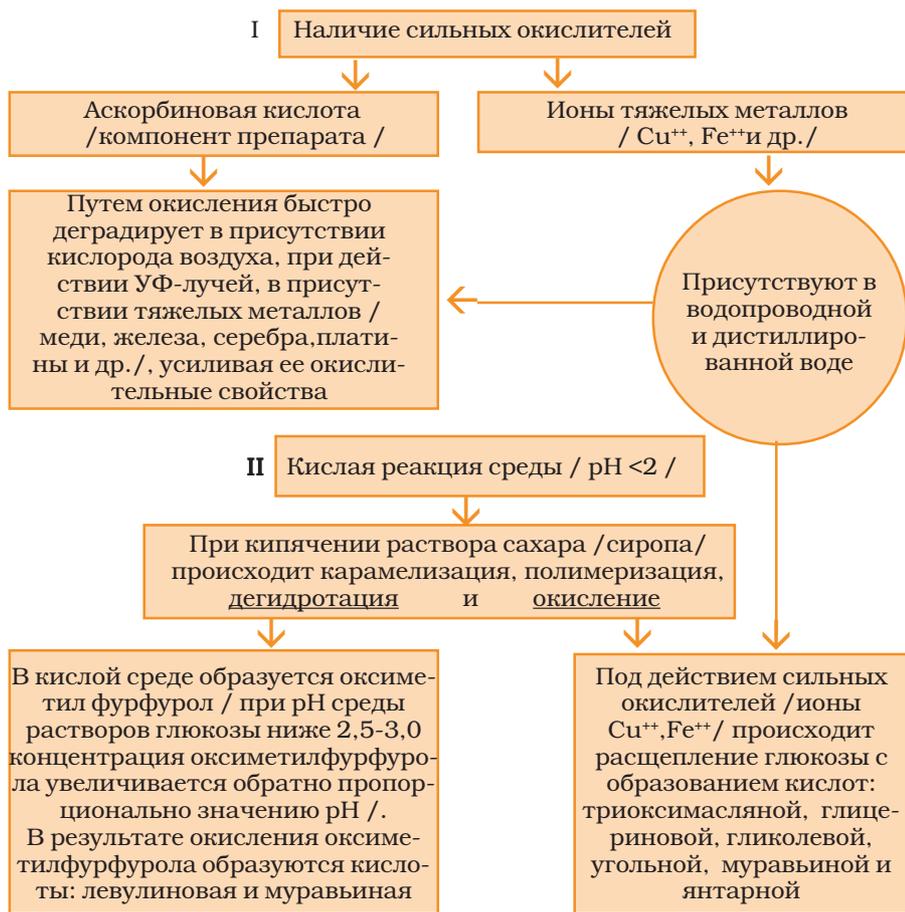
Известно также, что водные растворы сахара при нормальном давлении кипят при температуре выше 100° С, сахарный сироп представляет собой жидкость нейтральной реакции и варка его должна быть непродолжительной (нагревание для растворения сахара 30-40 мин. и двукратное кипячение 20-25 мин.), т.к. иначе сироп пожелтеет вследствие частичного разложения (карамелизации) сахара.

Таблица 2

Сохранность количественного содержания витамина В₁₂ в зависимости от лекарственной формы препарата

№№ п/п	Наименование препарата и лекарственная форма	Срок годности (в годах) по НД	Содержание витаминов в 1 табл./драже		Сохранность витамина В ₁₂ к концу срока годности
			В ₁₂ мкг	С г	
Драже:					
1	Ундевит	1	2	0,075	не сохраняется
2	Гендевит	1	10	0,075	не сохраняется
Таблетки, покрытые оболочкой:					
1	Аэровит	2	25	0,1	сохраняется
2	Декамевит	2	100	0,2	не сохраняется
3	Комплевит	2	12,5	0,05	сохраняется
4	Ундевит	2	2	0,075	сохраняется
5	Пентовит	3	50	-	сохраняется
6	Вигератин	3	3	-	сохраняется

Схема 1
Некоторые возможные причины инактивации витамина В₁₂ в драже Гендевит, Ундевит, таблетках Декамевит



Глюкоза под действием температуры и других факторов помимо карамелизации подвергается дегидратации, полимеризации и др. В кислой среде основным продуктом дегидратации молекул глюкозы является оксиметилфурфурол, а под действием сильных окислителей (ионы меди, железа и др.) происходит расщепление глюкозы с образованием триоксимасляной, глицериновой, гликолевой, муравьиной, угольной и янтарной кислот.

Необходимо отметить, что pH всех продуктов сахарного производства при повышении температуры понижается. Снижение pH при высокой температуре связано с соответствующим повышением концентрации водородных ионов. В то же время, накопление оксиметилфурфуrolа зависит не от количества инвертного сахара (продукта расщепления сахарозы, содержащего равные количества глюкозы и фруктозы), а скорее от

активной кислотности сахарного сиропа, при которой проводится варка, и времени воздействия высокой температуры на сироп. Поэтому контролируемым параметром технологического режима должен служить показатель pH.

Обобщая основные причины инактивации и несовместимости витамина В₁₂ с другими веществами, следует перечислить: окислители и восстановители (в том числе аскорбиновая кислота), ионы тяжелых металлов (железо, медь, серебро и др.), которые в свою очередь разлагают витамин С, усиливая окислительные свойства аскорбиновой кислоты, а также разрушение витамина В₁₂ в сильно кислых и щелочных растворах (схема 1).

Водные растворы витамина В₁₂ (кристаллического) наиболее устойчивы при pH 4-7 даже при 100° С, при pH 2 наблюдается медленное, а при pH 9 – быстрое разложение.

В процессе производства драже Ундевит, Гендевит по технологическому регламенту используют разные виды сахарных сиропов. Время их варки составляет от 20-45 мин. до 2-х часов до получения соответствующих показателей (точек контроля): содержания сухих веществ, показателя преломления, содержания инвертного сахара.

Случаи несоответствия по заданным показателям могут быть:

- при неточной дозировке компонентов,
- при получении патоки с низким или высоким кислотным числом,
- недостаточное время варки сиропов.

Предусмотрены способы устранения перечисленных недостатков. Они заключаются либо в увеличении времени варки сиропов, либо в добавлении расчетного количества воды (дистиллированной или кипяченой водопроводной) с последующим дополнительным кипячением сиропов.

В литературе есть данные, что длительный контакт таблетки с сахарным сиропом, который используют как склеивающее вещество, неблагоприятно влияет на многие вещества, входящие в ее состав (витамины, антибиотики и другие влагонестойчивые вещества). Принимая во внимание, что в состав драже Ундевит, Гендевит, наряду с витамином В₁₂ входит аскорбиновая кислота (как и в поливитаминных препаратах в форме таблеток), влияние сахарного сиропа может сказаться и на стабильности цианокобаламина в этих препаратах.

Считаем необходимым одновременно с повышением степени очистки воды, используемой в производстве поливитаминных препаратов в форме драже и таблеток, в качестве контролируемого параметра сахарного сиропа включить показатель активной кислотности (pH).

Микробиологическая чистота – один из важнейших показателей качества нестерильных лекарственных средств

■ О.В.Гунар, Г.М.Булгакова, Институт контроля лекарственных средств НЦ ЭСМП

Одним из необходимых элементов современного фармобращения, приобретающим все более существенное значение в свете требований надлежащей производственной (GMP) и лабораторной (GLP) практик, является всесторонний контроль качества выпускаемых лекарственных средств (ЛС). Понятие качества лекарственных средств в современных условиях производства выходит на новый уровень. Из многих жизненных благ большинство людей ставят во главу угла здоровье, поэтому вопросы лечения и лекарственного обеспечения обозначены достаточно остро. Лекарство называют материальным регулятором жизни страдающего недугом человека наравне с пищей, воздухом, светом и пр.

Качество ЛС, их эффективность и безопасность должны быть гарантированы условиями производства и подтверждены контрольными испытаниями согласно современным методикам.

Достаточный объем контроля качества лекарственных средств проводится в настоящее время Институтом контроля лекарственных средств (ИКЛС) ФГУ НЦ ЭСМП.

Специалисты одной из лабораторий ИКЛС - лаборатории микробиологии в течение более 30 лет не только контролируют качество ЛС по важнейшим показателям безопасности «Микробиологическая чистота» и «Стерильность», но и разрабатывают методики определения микробиологической чистоты различных лекарственных препаратов, а также формируют подходы к установлению предельно допустимых нормативов количественного и качественного содержания микроорганизмов.

Во 2 выпуск ГФ XI изд. впервые была включена общая статья «Испытание на микробиологическую чистоту» с нормами допустимой микробной загрязненности и методами определения. Дифференцированный подход к ЛС в отношении установки предельно допустимых норм микробной загрязненности проявился в Изменении №1 от 28.12.95 к ГФ XI изд. В этом документе были обозначены нормы на субстанции и вспомогательные вещества, выделены категории ЛС в зависимости от лекарственной формы и способа применения. С января 2002 года вступило в действие Изменение №2 от 14.08.2001, с июня 2003 года действует Изменение

Категория Лек. Форма	Менее 10		10-N		Более N	
	Отечест.	Импорт.	Отечест.	Импорт.	Отечест.	Импорт.
1. Кат.2						
Мазь	321	220	27	18	1	6
Капли в ухо	15	-	-	-	-	-
Капли в нос	19	44	-	-	-	-
Лейкопластырь	6	8	-	-	-	-
Суппоз. вагин.	5	14	-	-	-	-
Итого: 394 отеч.	366	286	27	18	1	6
310 импорт.	(92,9%)	(92,3%)	(6,9%)	(5,8%)	(0,25%)	(1,9%)
2. Кат.3.а						
Гранулы	-	11	-	4	-	-
Капли	-	3	-	1	-	-
Итого:	-	14	-	5	-	-
19 импорт.		(73,7%)		(26,3%)		
3. Кат.3.б						
Таблетки	2	65	2	-	-	-
Порошок(микст)	1	50	5	-	5	-
Суспензия	1	16	-	5	-	-
Сироп	-	34	-	8	-	-
Капли	-	9	-	-	-	-
Итого: 16 отеч.	4	174	7	13	5	-
187 импорт.	(25%)	(93%)	(43,8%)	(7%)	(31,2%)	
4. Кат. 3.в						
Сироп	20	38	2	14	3	-
Масло	8	1	-	-	-	-
Раствор	99	13	14	5	-	-
Суспензия	26	67	5	14	-	5
Итого: 174 отеч.	153	119	21	33	-	8
160 импорт.		(88%)	(74,4%)	(12%)	(20,6%)	(5%)
6. Кат. 3.г						
Таблетки (драже)	1404	671	311	76	-	1
Капсулы	80	84	53	40	-	-
Порошки	376	5	4	1	-	-
Итого: 1891 отеч.	1521	761	369	120	1	1
882 импорт.	(80,4%)	(86,3%)	(19,5%)	(13,6%)	(0,1%)	(0,1%)
6. Кат.3д						
Раствор	12	9	9	3	-	-
Сироп	25	1	30	5	1	-
Капли	57	7	22	-	-	-
Настойка	27	2	32	-	-	-
Масло	21	-	6	-	-	1
Сок	-	-	2	1	-	-
Экстракт	4	-	4	-	-	-
Эликсир	17	-	2	-	-	-
Итого: 271 отеч.	163	19	107	9	1	1
29 импорт.	(60,1%)	(65,5%)	(39,5%)	(31%)	(0,4%)	(3,5%)
7. Кат. 3.е						
Таблетки	19	46	82	63	1	-
Капсулы	5	3	5	1	-	-
Порошок	7	1	11	5	2	-
Гранулы	51	-	65	-	1	-
Плитки	1	-	66	-	-	-
Итого: 316 отеч.	83	50	229	69	4	-
119 импорт.	(26,3%)	(42%)	(72,4%)	(58%)	(1,3%)	
8. Кат.4	69	57	25	1	1	
95 отеч.,	(72,6%)	(98,3%)	(26,3%)	(1,7%)	(1,1%)	
58 импорт.						
9. Кат. 1.2	36	128	-	25	-	-
36 отеч., 153импор	(100%)	(83,7%)	(16,3%)			
10. Кат. 2.2	86	577	42	63	-	4
128отеч.,644импор.	(67,2%)	(89,6%)	(32,8%)	(9,8%)	-	(0,6%)
11. Кат.4.2	-	1	16	5	2	1
18отеч.,7импор.		(14,3%)	(88,9%)	(71,4%)	(11,1%)	(14,3%)
12. Кат. 5.2	-	-	245	-	2	-
247 отеч.			(99,2%)		(0,8%)	
Итого: 3586 отеч.	2481	1088	17			
лек. средств	(69,2%)	(30,3%)	(0,5%)			
Итого: 2568импор.	2186	361	21	(85,1%)	(14,1%)	(0,8%)
лек. средств						
ВСЕГО:6154	4667(75,8%)		144(23,6%)		38(0,6%)	

№3 от 19.03.2003, в котором пределы допустимой микробной загрязненности представлены аналогично Европейской фармакопее.

В настоящее время наряду с ИКЛС вопросами контроля ЛС занимаются и другие контрольные организации. Однако, большое количество и разнообразная номенклатура ЛС, исследуемая в ИКЛС позволяют сделать некоторые обобщения.

Например, по показателю «Микробиологическая чистота» в лабораторию микробиологии ИКЛС за 2001 год поступило 6154 серий лекарственных средств, из них 58,3% (3586 серий) отечественных, 41,7% (2568 серий) зарубежных производителей. Все поступившие ЛС были проконтролированы согласно методикам Государственной Фармакопеи XI изд. выпуск 2 и Изменения №1 к ГФ XI изд.

В представленной работе мы разделили исследованные препараты по категориям Изменения №1, действующего до 01.01.2002, в соответствии с лекарственной формой и по полученным результатам определения микробиологической чистоты, а именно:

- менее 10 – в 1г (мл) ЛС микроорганизмы не были выявлены;
- 10 – N - выявленное количество микроорганизмов не превышает допустимого предела, обозначенного как N.
- более N - количество микроорганизмов превышает предельно допустимый уровень.

Из различных лекарственных форм в представленных данных имеются: мази, капли в ухо, нос, лейкопластыри, ректальные и вагинальные суппозитории, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, плитки, капли для внутреннего применения, суспензии, сиропы, растворы, масла, настойки, соки, экстракты, эликсиры, а также субстанции.

В таблице 1 указаны фактические данные по микробиологической чистоте ЛС отечественного и зарубежного производства.

Как для контролируемых, так и для выпускающих организаций наиболее интересующая цифра – это % не соответствующих документации лекарственных средств. При суммировании всех серий, несоответствующих требованиям по показателю «Микробиологическая чистота», получается 38 серий, т.е. 0,6%. Общая цифра невысока, однако, анализируя данные по выявленному браку, следует обратить особое внимание на:

Таблица 3

Количество серий ЛС, проконтролированных в лаборатории микробиологии в 2001 году, в зависимости от происхождения субстанции

ЛС на синтетической основе Категории 3в, 3г, 1.2, 2.2			ЛС на природной основе Категории 3д, 3е, 4.2, 5.2		
Менее 10	10 – N	Более N	Менее 10	10 – N	Более N
3381 (83,1%)	673 (16,5%)	14 (0,3%)	316 (31,4%)	680 (67,5%)	11 (1,1%)
Итого: 4068 серий			Итого: 1007 серий		

I. Наивысший % брака (31,2%) выявлен в отечественных препаратах для детей от 1 года. В основном это микстура от кашля для детей, сухая. С одной стороны сухая микстура для детей от кашля готовится на основе лекарственного растительного сырья, уровень микробной загрязненности которого нельзя снизить во время технологического процесса. С другой стороны ребенок принимает во время лечения не сухой порошок, а микстуру, растворенную в 200 мл теплой воды. Поэтому расчет выявленных микроорганизмов на 1г сухого вещества не совсем правомерен. Для производителей вероятнее всего следует изменить формулировку раздела «Микробиологическая чистота» с целью контролировать 1 мл микстуры от кашля для детей, а не 1 г сухого вещества. Кроме того, необходимо повысить качество сырья, составляющего сухую микстуру, для того, чтобы исключить из брака такой важный и эффективный препарат для детей. В таблице 2 представлена информация о препаратах для детей.

II. Из 160 исследованных жидких ЛС на основе синтетических субстанций были забракованы 8 серий (5%), а именно: Бронхолитин сироп и Альмагель суспензия. Жидкие ЛС, с точки зрения микробиологической чистоты, представляют большую опасность по сравнению, например, с твердыми (таблетки, капсулы). Это происходит за счет более благоприятных условий для развития микроорганизмов-контаминантов в жидкой среде. Это не противоречит данным литературы, а только подтверждает их.

III. Из 271 серии отечественных и 29 импортных жидких препаратов на основе природных субстанций также выявлен брак: Эдас - 307 М сироп и Кызыл-май масло. На качество этих категорий лекарственных средств, безусловно, сказывается растительное, животное и природное происхождение субстанций. В таблице 3 представлено

В 83,1% ЛС на основе синтетических субстанций (категории 3в, 3г), в самих субстанциях для производства стерильных препаратов (категория 1.2) и для нестерильных препаратов (категория 2.2) микроорганизмы отсутствовали полностью. В то время как в субстанциях для ЛС из природного сырья и в субстанциях категорий 4.2 и 5.2 микроорганизмы отсутствовали в 31,4%. Большинство испытанных ЛС на основе растительного, животного и природного сырья и субстанции (67,5%) содержали микроорганизмы, но не выше допустимых пределов. Цифры по браку также имеются в таблице. Представленный выше материал касается количественного содержания в 1 г (мл) ЛС аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов, наличия или отсутствия специфических (патогенных) микроорганизмов.

Другой аспект проблемы микробной загрязненности – это качественный состав микроорганизмов-контаминантов, выделяемых из ЛС. Вопросы наличия тех или иных микроорганизмов напрямую связаны с санитарно-гигиеническим состоянием производства, с внедрением и постоянным соблюдением правил GMP, с совершенствованием системы контроля качества, как на производстве, так и в контрольных организациях, в том числе с валидацией используемых методов испытания.

Из выделенных аэробных бактерий в лаборатории микробиологии ИКЛС чаще встречались грамположительные спорообразующие палочки. Среди грибов в большинстве случаев обнаруживали плесневые грибы из родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*. Исследования качественного состава грибов-контаминантов ЛС проводились в лаборатории микробиологии ИКЛС, результаты не противоречат литературным источникам.

Повышение качества ЛС, вероятно, следует ожидать после внедрения и неукоснительного соблюдения на фармацевтических производствах - правил GMP, в лабораториях - правил лабораторной практики GLP, а также регулярного повышения квалификации сотрудников микробиологических лабораторий фармацевтических производств и контрольных организаций.

Таблица 2

Количество серий лекарственных препаратов для детей, проконтролированных по показателю «Микробиологическая чистота» в ИКЛС за 2001 год

Менее 10	10 - N	Более N	Итого:
192 (86,4%)	25 (11,3%)	5 (2,3%)	222 (100%)

количество серий ЛС на основе различных субстанций, проконтролированных в 2001 году.

НОВАЯ ПРОДУКЦИЯ КОМПАНИИ ERWEKA

■ Норберт Петрушка, управляющий фирмы «Элнова, ГмБХ»

Фирма ERWEKA в 2001 году отметила свой 50-летний юбилей. Компания успешно занимает свою позицию лидера по разработке и производству контрольных приборов и систем для фармацевтической промышленности. В этом году на выставке «ANALITICA 2004» в Мюнхене были представлены новые серии приборов (ТВН 220 TD, ZT 850), которые с осени этого года будут предлагаться и в России. Приборы новых серий отличаются от предыдущих, как по дизайну, так и расширенными возможностями и, прежде всего, более удобным обслуживанием.

Программа лабораторного технологического оборудования, предлагаемая фирмой, постоянно расширяется, так, например, включена лабораторная сушилка-гранулятор тип PP 50 (изготавливается фирмой «Hüttlin»).

С 2004 года вся производственная программа с подробными описаниями приборов доступна на русском языке в интернете (erweka.com).

ERWEKA, как и в предыдущие годы, будет участвовать в выставке «Фармтех-2004» в Москве.

ERWEKA PP 50/PP 500

Изготовлено компанией Hüttlin

Процессы, протекающие в псевдооживленной основе (Fluid Bed Processes), одновременно нежны и очень эффективны, что позволяет точно измерить физические и функциональные свойства массивных материалов.

Для того, чтобы сделать процесс работы более легким, компания ERWEKA создала многофункциональный прибор PP 50 (с размером контейнера от 50 до 300 г) и PP 500 (с размером контейнера от 250 до 1.000 г) с запатентованной технологией Hüttlin, которая дает намного больше преимуществ по сравнению с традиционной технологией в псевдооживленной основе (преимущества включают, к примеру, днище с турбореактивным газовым распределителем, низовая распылительная система с 3-компонентными насадками и набором динамических фильтров). Это уникальное приспособление может осуществлять как нижнее, так и верхнее распыление при смене насадок.

Приборы ERWEKA PP 50 / PP 500 - это универсальные лабораторные инструменты, с помощью которых можно осуществлять различные процессы в псевдооживленной основе. Такие как смешивание, высушивание, охлаждение, грануляция, покрытие, распылительная сушка, окомкование.

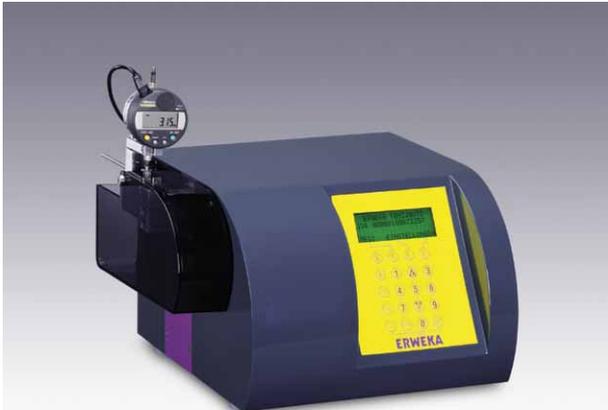
Приборы ERWEKA PP 50 / PP 500 - это универсальные лабораторные инструменты, с помощью которых можно осуществлять различные процессы в псевдооживленной основе. Такие как смешивание, высушивание, охлаждение, грануляция, покрытие, распылительная сушка, окомкование.



ERWEKA PP 50/PP 500

ТВН 220 TD

Двухрежимный («Постоянная Скорость» и «Постоянное Усилие») ТВН 220 это идеальный тестер для внутреннего контроля прессованных образцов.



ТВН 220 TD - прибор для определения прочности и геометрии

Управление прибором осуществляется с помощью цифрового дисплея 4x20 с подсветкой и мембранной клавиатурой. По окончании тестирования, прибор позволяет просмотреть результаты и статистику с последующей распечаткой на принтере. Так же возможна передача полученных результатов измерений в компьютер через специальное программное обеспечение ERWEKA Windows™.

Новая серия тестеров прочности ТВН 220 - это базовая серия ERWEKA тестеров твердости или комбинированных тестеров. Этот тестер был разработан для тех клиентов, которые хотят приобрести надежный и одновременно простой в управлении прибор с быстрой процедурой проверки данных без учета стандартов 21 CFR 11 (т.е. защищенного доступа в систему, системы отслеживания Audit Trail и т.п.).

Серия ZT 850

Тестеры ERWEKA серии ZT 850 позволяют проводить автоматическое определение времени распадаемости образца, при условии, что он не окрашивает тестируемую среду. Приборы данной серии могут работать без дисков, которыми накрываются образцы в корзинках. Впервые приборы данной серии не подвержены каким либо техническим изменениям, которые бы протеворечили требованиям USP/EP.

Встроенная видеочамера наблюдает за процессом распадаемости в каждой ячейке

корзинки. По окончании тестирования программное обеспечение позволяет распечатать протокол исследования, включая статистическую обработку.

Для валидации программное обеспечение (входит в стандартный комплект поставки) сохраняет 30 изображений/мин, что позволяет проверить точность работы прибора в любое время.



ZT 850 - прибор для определения распадаемости



DT Magic Bath Head up - прибор для определения растворимости

ERWEKA

Представительство в Москве

115114, г.Москва,

Кожевническая ул., 7, стр. 1, этаж 4

Тел. ((095) 775-87-97, 775-87-98

Факс (095) 775-87-99

E-mail: petruschka_elnova@sovintel.ru