

ФГБНУ «ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ И АРОМАТИЧЕСКИХ РАСТЕНИЙ» (ВИЛАР, г. Москва)
ФГБОУ ВО «МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(РЕСПУБЛИКА АДЫГЕЯ, г. Майкоп)
ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ВИФИТЕХ» (МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ)

Фитохимический анализ в контроле качества лекарственных препаратов: актуальные аспекты разработки, нормирования и стандартизации

2024 г.

Докладчик:

Зилфикаров Ифрат Назимович,

доктор фармацевтических наук, профессор РАН

- главный научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР, г. Москва),
- ведущий научный сотрудник кафедры фармации ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» (г. Майкоп, Республика Адыгея),
- заместитель генерального директора по науке, начальник лаборатории ОКК ЗАО «ВИФИТЕХ» (Московская область).

Среди природных лекарственных препаратов (ЛП) **большинство растительного происхождения** (т.н. фитопрепараты).

Это, прежде всего, разработки с **изученной фармакологической активностью**, имеющие **постоянный** или **относительно постоянный**, в рамках допустимых отклонений, **химический состав БАВ**, **стандартизуемые** по показателям, предусмотренным для той или иной лекарственной формы, и **серийно выпускаемые** в условиях производственной аптеки или промышленного предприятия.

Монокомпонентные, а также т.н. **олигокомпонентные** фитопрепараты, практически не отличаются от большинства остальных ЛП.

Различий больше, когда растительные ЛП **многокомпонентные** (экстракты нативные и очищенные).

Они в свою очередь подразделяются на:

- ЛП, в которых хорошо изучена взаимосвязь **«химический состав – фармакологическая активность»** и, соответственно, **максимально точно реализована стандартизация;**
- ЛП, в которых такая взаимосвязь не выявлена.

Около 30% ЛП, выпускаемых промышленностью, **содержат активные компоненты растительного происхождения** (первичные и вторичные метаболиты).

По некоторым направлениям терапии, например, хронических заболеваний ЖКТ, сосудистых патологий или неврозов и стресса, доля таких ЛП может достигать 80%.

Научное направление, известное как химия природных соединений (фитохимия), занимает ведущее место в научно-практической деятельности, посвященной природным ЛП.

Как при исследовании поискового характера, так и в ходе стандартизации, фитохимия стремится выделить, идентифицировать и нормировать индивидуальные компоненты, определяющие основное фармакологическое свойство ЛП - ведущую группу БАВ.

Условное разделение спектра БАВ в ЛРС:

- **основные** (ведущая группа БАВ);
- **сопутствующие** БАВ, как высокоактивные, так и относительно малоактивные вещества.

В ряде случаев, несмотря на проводимые исследования, пока **не удалось выявить** БАВ, ответственные за фармакологический эффект ЛРС.

Особенности фитохимического анализа обусловлены большим разнообразием растительных биологически активных и сопутствующих веществ, включая вспомогательные вещества ЛП.

Методы анализа, используемые для контроля качества ЛРС и растительных ЛП:

1. Метод качественных химических реакций;
2. Спектрофотометрия в УФ-, видимой и ИК-областях;
3. Гравиметрия;
4. Титриметрия;
5. Хроматография (колоночная, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, гель-фильтрационная);
6. Потенциометрия;
7. Визуальная колориметрия;
8. Фотоэлектроколориметрия;
9. Рефрактометрия;
10. Поляриметрия и др.

Особенности применения физико-химических методов в анализе ЛП растительного происхождения:

Преимущества:

- Высокая чувствительность и избирательность;
- Относительно высокая скорость испытаний;
- Возможность автоматизации и программирования;
- Применение компьютерных баз данных;
- Объективность и арбитражность;
- Малые пробы, сохранение структуры аналита и др.

Сложности:

- Необходимость наличия и обслуживания дорогостоящего аналитического оборудования;
- Необходимость наличия стандартных образцов растительного происхождения;
- В ряде случаев относительно высокая погрешность (до 5%, иногда и более).

В развитии промышленного производства и фитохимического анализа растительных ЛП важнейшее значение имеет **трансфер аналитических методик.**

Что подлежит трансферу?

Все методики аналитических испытаний, необходимые для подтверждения и демонстрации соответствия передаваемого ЛП зарегистрированной спецификации

Как правило, это **методики**, не отраженные в общих фармакопейных статьях и **подлежащие валидации**

Разделы нормативной документации, по которым происходит трансфер аналитических методик:

- Количественное определение;**
- Подлинность;**
- Примеси** (родственные и посторонние примеси, продукты деградации, органические растворители);
- Однородность дозирования;**
- Растворение;**
- Микробиологические испытания** (качественные и количественные).

Важнейшие элементы трансфера аналитических методик:

Текст методики	<p>Полнота и относительная простота изложения методики;</p> <p>Особенности пробоподготовки, отражающие свойства анализируемых веществ;</p> <p>Детали процедуры, способные повлиять на результат;</p> <p>Расчетные формулы;</p> <p>Однозначная интерпретация результатов и нормирование;</p> <p>Примечания по стандартам, реактивам и др.</p>
-----------------------	--

Аналитическое оборудование	<p>Имеющееся у принимающей стороны оборудование должно соответствовать передаваемой методике;</p> <p>Должно быть квалифицировано, поверено и откалибровано</p>
Персонал	<p>Квалификация персонала должна позволить выявить проблемы, при их наличии, на ранней стадии трансфера методик</p>
Приемлемость результатов испытаний	<p>Устанавливаются допустимые значения отклонений;</p> <p>Подтверждается и регистрируется соответствие передаваемой методики валидационным критериям</p>

Документация по трансферу:

- Экспериментальный протокол трансфера;
- Стандартные операционные процедуры (СОП);
- Протоколы и отчеты по валидации методик;
- Отчет о трансфере.

Чем тщательнее проработаны документы, тем меньше сложностей возникнет при дальнейшем применении переданных методик.

Содержание протокола трансфера:

- Цель и объем трансфера;
- Обязанности передающей и принимающей лабораторий (сторон);
- Временные рамки трансфера;
- Материалы и оборудование;
- Экспериментальный план трансфера;
- Критерии приемлемости для методик, включенных в объем трансфера;
- Процедуры при возникновении отклонений;
- Оформление полученных результатов и выводы.

Анализ рисков

Необходимо обеспечивать прослеживаемость и постоянство данных.

Любые отклонения должны быть расследованы до завершения процедуры трансфера, проанализированы, отражены в отчете.

Обязанности передающей лаборатории:

- Обучение специалистов и оказание помощи при проведении испытания;
- Участие в формировании экспериментального плана трансфера;
- Участие в формировании отчета о трансфере;
- Предоставление:
 - аналитических методик;
 - имеющихся валидационных отчетов;
 - утвержденных стандартных операционных процедур.

Обязанности принимающей лаборатории:

- Участие в формировании экспериментального плана трансфера;
- Согласование критериев приемлемости до начала работ по трансферу;
- Выполнение работ согласно протоколу трансфера;
- Оформление результатов испытаний;
- Участие в формировании отчета о трансфере;
- Наличие:
 - необходимого квалифицированного оборудования;
 - опытного и обученного персонала;
 - системы документирования.

Отчет о трансфере должен содержать:

- **Сравнение и оценку результатов**, полученных в передающей и принимающей лабораторий;
- **Заключение об успешности трансфера** - подтверждение, что принимающая сторона квалифицирована для выполнения аналитических испытаний в соответствии с передаваемыми методиками.

Этапы трансфера аналитических методик:

- **Сравнительное тестирование.**

Проведение испытаний передающей и принимающей лабораторией с использованием образцов ЛП, специально отобранных от производственных партий или специально подготовленных (например, образцы с точно известным содержанием примесей).

Серии используемых в сравнительном тестировании испытуемых образцов ЛП и стандартных образцов должны быть одними и теми же.

- **Совместная валидация** между двумя или более лабораториями. Получение данных для оценки воспроизводимости, которая проводится на основе предварительно утвержденного протокола с указанием критериев приемлемости.
- **Повторная валидация (ревалидация).**
Валидация в полном объеме или частичная (верификация методики), когда оценивается несколько валидационных параметров, выбор которых зависит от типа методики и показателя качества.

Случаи, когда в трансфере методик нет необходимости:

- Состав передаваемого ЛП аналогичен составу ЛП, уже выпускаемому принимающей площадкой;
- Передаваемая методика аналогична уже используемой в лаборатории;
- Передаваемая методика в точности соответствует отраженной в ГФ.

Основные проблемы, возникающие при трансфере методик анализа фитопрепаратов:

- *По разделу «Количественное определение»:*

-- **Сложность состава** требует специальных приемов изолирования анализируемой фракции (например, флавоноидов, алкалоидов, антрацен-производных и др.). Проблема нередко выявляется при предварительном тестировании методики;

-- Анализируемую фракцию требуется **собрать количественно** на всех стадиях, таких как экстракция, фильтрация, концентрирование, перенос в мерную посуду и др. Этому в методиках нередко не уделяется достаточное внимание;

-- **Недоступность** большинства стандартных образцов (СО) растительного происхождения. По мере развития химии природных соединений, с появлением новых знаний и при стремлении реализовать максимально точную стандартизацию фитопрепаратов, проблема становится все более сложно разрешимой;

-- **Возможность варьирования** в подходах к анализу природных БАВ. Например, в анализе флавоноидов есть разнонаправленные тенденции, как к упрощению, так и усложнению процедуры;

-- Необходимость в ряде случаев **точно указывать количество повторностей**, начиная от отбора проб, навесок, числа измерений, заканчивая правильной выборкой данных.

Сложность и многостадийность большинства методик являются ограничителями для этого.

Позитивным моментом является нормирование, которое у фитопрепаратов часто по нижнему пределу допустимого содержания, или имеет довольно широкий диапазон возможных отклонений;

-- Отмечено из опыта, что в ряде ЛП, содержащих суммарные растительные экстракты, необходим **пересмотр нормирования БАВ** в сторону повышения.

При этом речь идет не о кратном повышении, а именно о коррекции, когда многолетние наблюдения показывают ее обоснованность.

Трансфер технологии и методик позволяет это **сделать своевременно** на стадии предварительных тестов и согласования спецификации.

- По разделу «Подлинность»:

-- Качественные реакции **часто недостаточно селективны** и относятся не столько к активным, сколько к сопутствующим веществам;

-- Спектральные методы лучше проявляют себя **при анализе очищенной фракции**, нежели суммы веществ, что требует проведения специальных исследований по поиску методов очистки.

- По разделу «Примеси»:

-- Основной проблемой при трансфере методик и их применении является **недоступность стандартных образцов примесей;**

-- Методы испытаний: **различные виды хроматографии:** тонкослойная (ТСХ), газовая (ГХ) и высокоэффективная жидкостная (ВЭЖХ)).

Меньше всего сложностей возникает при реализации **метода ГХ** при определении остаточных органических растворителей.

Метод ТСХ нередко основан на визуальной сравнительной оценке размеров и окраски зон адсорбции, соответственно, недостаточно объективен.

Метод ВЭЖХ в анализе родственных и посторонних примесей считается чувствительным и предпочтительным, но критически зависит от поставок стандартов, комплектующих и расходных материалов.

- По разделу «Однородность дозирования»:

-- Дозированные растительные ЛП, содержащие суммарные неочищенные экстракты или фракции, например, сумму полисахаридов, полифенолов, иридоидов и др., могут в ходе испытаний показать **ложноотрицательный результат**, так как методика применительно к одной таблетке или капсуле может давать значительно большую погрешность, чем та же методика, реализованная по разделу «Количественное определение» с большей навеской.

-- Методика взаимосвязана и часто совпадает с методикой количественного определения, поэтому ее объективность напрямую **зависит от развития уровня стандартизации** дозированного ЛП.

Предпочтительным для оценки однородности дозирования является метод ВЭЖХ.

СФ-метрия также часто применяется, так как отличается относительной простотой, экспрессностью и в большинстве случаев отвечает валидационным критериям.

Выводы:

1. Применительно к моно- и олигокомпонентным фитопрепаратам процедура трансфера аналитических методик **не отличается** от таковой для большинства ЛП;
2. Трансфер методик анализа фитопрепаратов часто **сопряжен с их совершенствованием**, что позитивно сказывается на их качестве;
3. Методики анализа фитопрепаратов **могут и должны постоянно развиваться**. Трансфер технологии их производства на новую производственную площадку является одной из возможностей для этого.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!