

УДК 543.544.615.01

Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Подпружников Ю.В., Иванов Л.В.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Государственная служба лекарственных средств и изделий медицинского назначения

Фармакопейные аспекты методики определения молекулярно-массового распределения в субстанции декстран 40 и готовом лекарственном препарате «Реополиглюкин»

В рамках разработки Государственной Фармакопеи Украины проведен систематический анализ проблем, возникающих при применении жидкостно-хроматографической методики контроля молекулярно-массового распределения декстранов, описанной в Европейской Фармакопее, и даны рекомендации по ее уточнению для включения в национальную часть статьи 2.2.39 «Молекулярно-массовое распределение декстранов» Дополнения 1 к Государственной Фармакопее Украины. На основе полученных рекомендаций разработана методика контроля молекулярно-массового распределения субстанции декстран 40 и препаратов на его основе, которая была воспроизведена на различных типах хроматографических систем. Проведен анализ и аттестация *ФСО ГФУ декстрана 40 для проверки пригодности системы*. Предложена методическая основа проведения валидации методики контроля молекулярно-массового распределения препаратов декстрана 40, которая апробирована на примере аттестации *ФСО ГФУ декстрана 40 для проверки пригодности системы* и может быть использована в других лабораториях, контролирующих качество этих препаратов.

Инфузионный препарат «Реополиглюкин» представляет собой 10 % раствор декстрана 40 в 0.9 % растворе натрия хлорида и широко применяется в качестве плазмозамещающего и дезинтоксикационного средства [1].

Одной из важнейших характеристик качества декстрана 40 и, соответственно, препарата «Реополиглюкин» является молекулярно-массовое распределение (ММР). Учитывая, что при инфузиях парентерально вводится до 1500 мл реополиглюкина (т.е. до 150 г декстрана 40) [1], вопросы контроля данного показателя являются очень актуальными и им уделяется самое серьезное внимание со стороны контролирурующих органов. В частности, 24 июля 2003 года Государственной инспекцией по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины было проведено Совещание по вопросам контроля ММР в субстанции и готовом продукте [2] с участием представителей аккредитованных лабораторий и производителя субстанции (фирмы «Биотика АО»). Данное Совещание выявило наличие серьезных проблем в контроле качества субстанции декстран 40 и препарата «Реополиглюкин», а также различие в подходах к контролю ММР среди специалистов. Было также констатировано, что действующие аналитические нормативные документы (АНД) нуждаются в доработке и пересмотре, поскольку контроль ММР специалистами давно уже проводится по видоизмененным методикам. Одновременно выявились проблемы и с применением методик Европейс-

кой Фармакопеи к контролю качества субстанции и препаратов декстрана 40.

О том, насколько проблема контроля ММР является важной для полимерных плазмозамещающих инфузионных лекарственных средств, можно судить по препарату «Гемодез» [3], который был снят с регистрации в значительной степени из-за несоответствия его ММР необходимым требованиям.

Поэтому Совещание инициировало широкую научную дискуссию по общим проблемам обоснованности методик контроля ММР в отечественных АНД [2, 4, 5, 6]. В рамках этой дискуссии была предпринята попытка рассмотреть с теоретических позиций недостатки действующих АНД (ВФС 42У-105-1213-99 «Декстран 40» и ВФС 42У-105-1441-99 «Реополиглюкин») и предложено приостановить их действие и действие всех других АНД, основанных на них [4].

Корректность высказанных авторами [4] положений проверить достаточно трудно, поскольку они носят, в значительной степени, публицистический характер [4, 6] и не подкрепляются каким-либо экспериментальным материалом [4, 5, 6]. Кроме того, они относятся к неопубликованным работам (которые потому и не опубликованы, что не являются законченными), а также к АНД [4], которые, как было отмечено на Совещании [2], давно уже фактически не используются при контроле качества декстрана 40 и препарата «Реополиглюкин». В то же время, авторы [4], впервые в отечественной научной литературе, подняли вопрос об обоснованности методик контроля ММР в действующих АНД на