

Лекция № 2

**СОВРЕМЕННЫЕ
МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА И ВЫЯВЛЕНИЯ
ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

План

1. Фармацевтический анализ.
2. Фальсифицированные лекарственные средства.
3. Рентгеновский дифрактометр «Дифрей».
4. Уничтожение недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств.

Фармацевтический анализ включает в себя оценку ряда показателей и, в особенности, определение подлинности, чистоты, количественного содержания действующих веществ в лекарственном сырье, фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах в соответствии с Государственными стандартами качества (Фармакопея, ФСП, ГОСТ). Определение всех этих показателей является задачей фармацевтического анализа, результаты для каждого отдельного препарата должны строго соответствовать требованиям ГФ.

Основным документом, регламентирующим оборот лекарственных средств, является Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Данный закон дает следующие определения:

- ▶ качество лекарственного средства — соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;
- ▶ безопасность лекарственного средства — характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;
- ▶ фальсифицированное лекарственное средство — лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе;
- ▶ недоброкачественное лекарственное средство — лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа;
- ▶ контрафактное лекарственное средство — лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства.

Всемирная Организация Здравоохранения дает следующие определения:

Фальсифицированное лекарственное средство — это препарат, который умышленно неправильно промаркирован в отношении подлинности и/или происхождения. Фальсифицироваться могут как оригинальные препараты, так и дженерики. Фальсифицированные препараты могут содержать правильные или несоответствующие компоненты, могут быть без активных компонентов, с недостаточным количеством активных компонентов или с поддельной упаковкой (WHO, 1999).

Можно посмотреть на проблему таким образом, что фальсификация — это прежде всего нарушение авторских прав производителей лекарственных средств с целью использования их торговой марки для получения прибыли. ВОЗ отмечает, что проблема фальсифицированных лекарственных средств не обязательно связана с качеством (WHO, 1999). Это может быть неправильная маркировка в отношении подлинности и/или происхождения. Они могут ввозиться, поступать контрабандным путем или производиться на больших производствах, которые

оснащены самым современным оборудованием, или изготавливаться за короткое время на меньших, часто бедно оснащенных производствах.

Фальсифицированные лекарственные средства можно условно классифицировать на «черные» и «белые».

«Белые» фальсификаты — качественный и количественный состав действующего вещества отвечает маркировке, фальсифицируется торговая марка производителя; может не выдерживаться количественный состав (могут быть другие вспомогательные вещества); действующие вещества и вспомогательные вещества обычно не отвечают требованиям Фармакопеи (то есть низкого уровня). Чем выше уровень системы государственного контроля в стране и Государственная Фармакопея, тем выше уровень качества «белых» фальсифицированных лекарственных средств. На рынках развитых стран «белые» фальсифицированные лекарственные средства могут вполне отвечать требованиям Государственной Фармакопеи, но при этом быть фальсификатами (ВОЗ подчеркивает, что проблема фальсифицированные лекарственных средств — это не всегда проблема качества [WHO, 1999]). Прибыль фальсификаторы получают в основном за счет нарушения авторских прав, невыплата налогов и экономии средств на этапах регистрации и контроля качества.

«Черные» фальсификаты — качественный и/или количественный состав препарата не отвечает маркировке: вместо заявленного количества действующего вещества содержится другое (обычно меньшее) количество, или другое, более дешевое, действующее вещество (простейший способ фальсификации — переклейка этикеток более дорогого лекарственного средства с более высокой дозировкой действующего вещества на флаконы с дешевыми антибиотиками в низких дозах), или они вообще отсутствуют.

«Черные» фальсифицированные лекарственные средства дают наибольшую разовую прибыль (прибыль как у «белых» фальсифицированные лекарственных средств плюс прибыль за счет нарушения состава препарата). Но они достаточно легко выявляются потребителями и специалистами (самыми простыми аналитическими методами). Поэтому «черные» фальсификаты могут выпускаться на постоянной основе только в условиях малоразвитых стран с очень слабой системой государственного контроля качества лекарственных средств. Как разовые акции «черные» фальсифицированные лекарственные средства могут появляться на рынках и достаточно развитых стран.

Проблема фальсифицированных лекарственных средств в развитых и развивающихся странах существенно различается.

ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ. ОСОБЕННОСТИ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Из воспроизведенных лекарственных средств на рынках развитых стран легально находятся только воспроизведенные лекарственные средства 1-го типа.

Процедура регистрации лекарственных средств очень сложная и дорогостоящая, что делает рынок практически закрытым для большинства производителей из развивающихся стран.

Воспроизведенные лекарственные средства первого типа — произведенные в условиях GMP (что автоматически означает и соответствие Фармакопее), для которых доказана их биоэквивалентность оригинальным препаратам. Примерами таких препаратов являются дженерики, произведенные компаниями США и стран Европейского Союза.

Факторы, влияющие на оборот фальсифицированных лекарственных средств в развитых странах, провоцирующие фальсификацию:

- а) высокая цена на лекарственные средства делает очень выгодной реализацию фальсифицированных лекарственных средств;
- б) высокая покупательная способность населения позволяет реализовывать большие объемы фальсифицированных лекарственных средств, а значит наладить высоко окупаемую индустрию их производства, доставки и реализации;
- в) развитая система покупок населения через интернет и почту позволяет выйти на покупателя, минуя хорошо контролируруемую официальную сеть дистрибуции;
- г) очень большая сложность законного доступа производителей развивающихся стран на рынок лекарственных средств развитых стран в совокупности с факторами а–б провоцирует их на незаконные действия.

Препятствующие фальсификации:

- а) государственная политическая воля к борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами;
- б) высокий уровень Государственной Фармакопеи препятствует реализации низкокачественных лекарственных средств;
- в) наличие развитой системы надлежащих практик значительно затрудняет производство и реализацию некачественных лекарственных средств внутри страны;
- г) высокая себестоимость производства лекарственных средств (прежде всего за счет высокой стоимости рабочей силы) делает маловыгодным производство фальсифицированных лекарственных средств внутри страны;
- д) наличие эффективно действующей системы защиты авторских прав очень затрудняет реализацию лекарственных средств, фальсифицированных под известные фирмы;
- е) наличие эффективно работающей контролирующей и судебной системы, вместе с государственной политической волей, обеспечивает неотвратимость наказания.

Особенно следует отметить эффективно действующую систему защиты авторских прав (пункт д). При выявлении фальсификатора с него в судебном порядке взыщут и судебные издержки, и упущенную выгоду, и моральный ущерб. Это делает поиск фальсификаторов выгодным делом для самих производителей, продукцию которых фальсифицируют. Это, в свою очередь, значительно облегчает выявление фальсифицированных лекарственных средств.

ПРОИЗВОДСТВО ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Препятствующие факторы в-г существенно затрудняют внутреннее производство фальсифицированных лекарственных средств. Поэтому практически все фальсифицированные лекарственные средства на рынки развитых стран поступают из-за рубежа. Учитывая трудности поставок лекарственных средств в развитые государства из развивающихся стран, фальсифицированные лекарственные средства поступают часто из других развитых стран (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2006). В свою очередь в этих странах проводится лишь фасовка, для чего туда через ряд стран-посредников завозятся из развивающихся стран (где все дешевле) фальсифицированные лекарственные средства in bulk, а также упаковочные материалы. Сами же препараты in bulk производятся в развивающихся странах из дешевых (и обычно некачественных) субстанций и вспомогательных веществ с использованием дешевой рабочей силы.

Учитывая сложность цепи поставок фальсифицированных лекарственных средств в развитые страны, жесткий контроль качества в них, а также огромную прибыль от реализации фальсифицированных лекарственных средств (которые, по оценкам экспертов (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2006), составляют 50 млрд дол. США и превосходят доходы от продажи наркотиков), «черные» фальсификаты в развитых странах в основном ушли в прошлое — такие фальсифицированные лекарственные средства легко выявляют, делая бесполезными все затраты.

Фальсифицированные лекарственные средства в развитых странах в основном — «белые» фальсификаты, то есть содержащие в необходимом количестве все действующие вещества. Нередко по фактическому качеству они мало отличаются от своих фальсифицируемых прототипов.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Препятствующие факторы а-е очень затрудняют реализацию фальсифицированных лекарственных средств через аптечную сеть. Поэтому основные пути поступления фальсифицированных лекарственных средств — это заказы лекарственных средств через интернет (по данным World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2006, каждое второе лекарственное средство, купленное

через интернет, — фальсифицированное) и почту. Покупка фальсифицированных лекарственных средств через аптечную сеть легко отслеживается с изъятием фальсифицированных серий и наказанием виновных. Заказы же через интернет и почту очень трудно поддаются контролю, поскольку они поступают непосредственно потребителю, минуя цепочку систем GMP–GDP–GPP. Кроме того, поступающие таким образом партии лекарственных средств очень небольшие (несколько упаковок) и многочисленные (многие тысячи заказов каждый день), поэтому практически невозможно контролировать их качество. Все это делает покупки через интернет чрезвычайно выгодными для реализации фальсифицированных лекарственных средств в развитых странах.

КАЧЕСТВО ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Первичный контроль качества в сети реализации развитых стран проводится по Государственной Фармакопее, и лишь в случае несоответствия проводится дальнейший контроль по регистрационному досье. Задача же Государственной Фармакопеи — не подтверждение качества (это можно сделать лишь с помощью регистрационного досье), а выявление брака. Поэтому лекарственное средство вполне может отвечать требованиям Государственной Фармакопеи (то есть быть качественным с точки зрения Фармакопеи), но быть фальсифицированным лекарственным средством. Сейчас фальсифицированные лекарственные средства в развитых странах нередко представляют собой незарегистрированные препараты третьих стран, которые маскируются под известные фирмы и нелегально ввозятся в развитые страны. Они вполне могут соответствовать Государственной Фармакопее, но могут содержать недопустимое количество технологических примесей в исходных субстанциях и вспомогательных веществах, поскольку эти примеси не контролируются в готовых лекарственных средствах.

ОПАСНОСТЬ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Главная опасность «белых» фальсифицированных лекарственных средств (о качестве «черных» фальсифицированных лекарственных средств говорить вообще не приходится) для потребителей — это то, что их качество никем и ничем не гарантируется. Поскольку исходные дешевые субстанции и вспомогательные вещества могут быть низкого качества, то в конечном готовом лекарственном средстве может быть недопустимо большое количество технологических примесей (неконтролируемых Фармакопеей) с непредсказуемым токсическим действием.

Неизвестные состав и технология производства «белых» фальсифицированных лекарственных средств могут привести к риску небioэквивалентности (слишком быстрое или слишком медленное высвобождение действующего вещества может вызывать соответственно передозировку и побочные действия или недостаточную

эффективность, формировать резистентные штаммы микроорганизмов (в случае антимикробных ЛС) и др.

БОРЬБА С ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Борьба с фальсифицированными лекарственными средствами в развитых странах в значительной степени представляет собой борьбу за авторские права. Основное направление борьбы с интернет-заказами лекарственных средств — лицензирование интернет-продаж. Ужесточается также контроль за импортом и экспортом (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2006).

Для успешной борьбы с фальсифицированными лекарственными средствами в развитых странах необходимо ликвидировать или уменьшить влияние главных провоцирующих факторов — снизить цену на лекарственные средства (это уменьшит потребность населения в неофициальных закупках более дешевых препаратов) и облегчить официальный доступ на внутренний рынок недорогих лекарственных средств из развивающихся стран.

ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ

Излагаемая ниже классификация достаточно условна, поскольку, например, такие страны, как Индия, хотя и относятся к развивающимся странам, имеют немалое количество производителей лекарственных средств, работающих в условиях GMP на уровне мировых стандартов. Однако общие тенденции характерны и для таких стран.

ОСОБЕННОСТИ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В отличие от развитых стран, на рынке развивающихся находятся не только зарегистрированные, но и значительное количество незарегистрированных контрабандных лекарственных средств. Из воспроизведенных лекарственных средств на рынке легально присутствуют все ее типы, очень различающиеся по качеству и цене.

Есть также незарегистрированные препараты, распространяемые разного рода целителями.

Рынок лекарственных средств развивающихся стран нередко открыт практически для любых препаратов из любых стран. Процедура регистрации обычно достаточно простая и дешевая.

Факторы, влияющие на оборот фальсифицированных лекарственных средств в развивающихся странах. Провоцирующие:

а) высокая стоимость лекарственных средств, импортируемых из развитых стран, и низкая покупательная способность населения провоцирует фальсификацию этих препаратов;

б) обычно невысокий уровень местной Фармакопеи и контрольно-разрешительной системы и связанные с этим невысокие стандарты качества местных лекарственных средств; доминирование среди них дженериков 3 и 4-го типа, на фоне которых не так уж плохо смотрятся «белые» фальсифицированные лекарственные средства:

- ▶ 2-й тип — воспроизведенных лекарственных средств (дженерики), произведенные в условиях GMP, но для которых не доказана их биоэквивалентность оригинальным препаратам (то есть на самом деле это препараты-двойники). Типичными примерами таких препаратов являются многие дженерики из развивающихся стран.
- ▶ 3-й тип — воспроизведенных лекарственных средств (дженерики), произведенные не в условиях GMP, но соответствующие Государственной Фармакопее Российской Федерации и национальным требованиям по производству; типичным примером таких препаратов-двойников (дженериков) является большинство наших отечественных дженериков, а также дженерики производителей из стран СНГ и таможенного союза.
- ▶ 4-й тип — воспроизведенных лекарственных средств (дженерики), не соответствующие требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации и национальным требованиям к производству, но которые, тем не менее, все равно выпускаются; типичный пример таких препаратов — лекарственные средства (особенно инфузионные), производимые в аптеках.

в) отсутствие системы надлежащих практик приводит к наличию неконтролируемых производств и каналов сбыта. Ситуацию не спасает соответствие некоторых предприятий требованиям GMP, поскольку национальная система GMP—GDP—GPP эффективна, когда является обязательной для всех производителей и дистрибьюторов в стране;

г) отсутствие государственной политической воли к борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами; в развивающихся странах часто приходится выбирать между материальной невозможностью населения купить качественные дженерики 1-го типа и риском потребления фальсифицированных, но дешевых ЛС;

д) слабая законодательная база и отсутствие контроля за выполнением законов, что приводит к безнаказанности;

е) слабая защита авторских прав, что не позволяет задействовать для борьбы с фальсифицированными лекарственными средствами самих производителей;

ж) низкая себестоимость производства лекарственных средств (за счет дешевой рабочей силы, зданий, земли и др.) делает выгодным производство фальсифицированных лекарственных средств внутри страны;

з) свободный ввоз в страну ЛС in bulk облегчает производство фальсифицированных лекарственных средств;

и) развитая система производства полиграфической продукции.

Препятствующие:

- а) низкая себестоимость легального производства лекарственных средств внутри страны; при наличии развитой местной промышленности это сдерживает производство фальсифицированных лекарственных средств;
- б) невысокие национальные стандарты качества лекарственных средств (как химические, так и фармакологические);
- в) легкость и дешевизна разработки, регистрации и производства лекарственных средств внутри страны; в совокупности с а–б это делает невыгодным «белую» фальсификацию местных лекарственных средств: зачем фальсифицировать, если можно законно производить?

ПРОИЗВОДСТВО ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Низкая покупательная способность населения и дешевизна местных лекарственных средств делает невыгодным их «белую» фальсификацию. Поэтому в развивающихся странах распространенной является «черная» фальсификация достаточно дорогих местных препаратов, например антибиотиков, которые подменяют на более дешевые аналоги. Такие фальсифицированные лекарственные средства производятся внутри страны, чему способствует наличие неконтролируемых производств и торговых точек, а также ввоз in bulk (остается только расфасовать и наклеить этикетки).

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Отсутствие обязательной для всех субъектов рынка системы GMP–GDP–GPP и государственной политической воли приводит к наличию неконтролируемых производств и торговых точек и облегчает производство и реализацию фальсифицированных лекарственных средств внутри страны через легальную аптечную сеть.

КАЧЕСТВО ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В отличие от развитых стран, в сети реализации развивающихся стран есть не только «белые», но и «черные» фальсифицированные лекарственные средства. «Белые» фальсификаты под известные фирмы мало чем отличаются по качеству от аналогичных препаратов местного производства и субстандартной продукции. Поэтому нередко недобросовестные производители (как местные, так и зарубежные) объявляют свою субстандартную продукцию фальсификатом, чтобы избежать ответственности. Бороться с этим достаточно трудно.

ОПАСНОСТЬ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Главную опасность в развивающихся странах представляют «черные» фальсифицированные лекарственные средства. Основная опасность «белых» фальсифи-

катов — это отсутствие каких-либо гарантий качества и невозможность предъявить какие-либо претензии по этому поводу.

БОРЬБА С ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Главное условие успеха в борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами — это наличие государственной политической воли. Яркий пример тому — опыт Бразилии (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2006), которая ввела жесткий контроль за ввозом и вывозом лекарственных средств из страны, а также объемами производства лекарственных средств на предприятиях. Сведение баланса позволило достаточно легко определить источники фальсифицированных лекарственных средств и за 2 года уменьшить объемы их реализации в Бразилии примерно в 10 раз.

Для выявления фальсифицированных лекарственных средств на таможне в Китае созданы специальные мощные скрининговые лаборатории (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2006).

МЕТОДЫ АНАЛИТИЧЕСКОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные средства можно условно поделить на две группы:

- 1) Лекарственные средства с высоким уровнем переработки — таблетки, капсулы, инъекции, мази, спреи и другие лекарственные формы, описанные в Государственной Фармакопее;
- 2) Лекарственные средства с низким уровнем переработки (фасованное лекарственное растительное сырье, сборы, масла и т.д.).

Методы выявления фальсифицированных лекарственных средств для этих групп разные.

Для производства лекарственных средств требуются достаточно сложное аппаратное обеспечение, жесткие требования к помещениям, персоналу и отработанной технологии производства. Только в этом случае можно удовлетворить требованиям Государственной Фармакопеи к соответствующим лекарственным формам. К ним относятся фармако-технологические испытания, микробиологическая чистота, стерильность, пирогенность или ЛАЛ-тест, а также такие простые испытания, как описание, прозрачность, цветность, pH. Эти испытания, как правило, невозможно проводить при производстве фальсифицированных лекарственных средств, для которых технология не отлажена (перечисленным требованиям Государственной Фармакопеи не всегда соответствуют даже нефальсифицированные лекарственные средства).

Поэтому для выявления фальсифицированных лекарственных средств на первом этапе для лекарственных средств первой группы наиболее эффективны такие простые фармакопейные испытания:

- ▶ **таблетки**: однородность массы, истираемость таблеток без оболочки, распадаемость;
- ▶ **капсулы**: однородность массы, распадаемость;
- ▶ **инъекции**: механические включения, pH;
- ▶ **суппозитории**: распадаемость, устойчивость к разрушению, температура плавления;
- ▶ **порошки для парентеральных ЛС**: однородность массы, механические включения, идентификация и т.д.

Кроме этих тестов, для выявления фальсифицированных лекарственных средств ВОЗ рекомендует использовать визуальную оценку для идентификации и полуколичественное определение действующего вещества в лекарственных средствах методом тонкослойной хроматографии.

Если лекарственные средства не отвечают этим требованиям, то они являются субстандартными лекарственными средствами или фальсифицированными лекарственными средствами. После этого переходят к полному анализу по регистрационному досье в уполномоченных лабораториях высокого уровня. Следует отметить, что иногда сложно выявить разницу между субстандартными лекарственными средствами и фальсифицированными лекарственными средствами. Но, с точки зрения защиты потребителя, это неважно.

Другим общим подходом для решения проблемы фальсификатов лекарственных средств первой группы является разработка монографий на готовые лекарственные средства. Работа в этом направлении ведется, и их планируется включить в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIII издания.

Для производства лекарственных средств второй группы не требуется сложное оборудование, и поэтому они довольно легко могут быть фальсифицированы. К этой группе относятся такие лекарственные формы, как масла (в частности масло облепиховое и масло тыквы), фасованное лекарственное растительное сырье, экстракты, сборы и т.д. Решение данной проблемы начато путем включения в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIII издания статей на растительное сырье с использованием передовых методов анализа. Проблема выявления фальсифицированных лекарственных средств в значительной степени может быть решена организационными и административными мерами. Международный опыт показывает, что наиболее эффективны в борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами надлежащее лицензирование и инспектирование производства, дистрибьюции, реализации ЛС и контроль импорта в сочетании с выполнением требований Государственной фармакопеи.

Действенный способ борьбы с «белыми» фальсифицированными лекарственными средствами — разработка и выведение на рынок недорогих отечественных воспроизведенных лекарственных средств с доказанной биоэквивалентностью.

Для фармацевтического анализа на современном этапе характерны исключительные темпы развития. Преимущественное развитие получили физико-химические и физические методы, которые называются инструментальными. Это наиболее точные и быстрые по своему выполнению методы. Измеряют плотность, вязкость, прозрачность, показатель преломления и т.д. Характерным для фармацевтического анализа последних лет является использование в количественном анализе лекарственных средств таких методов как фотометрия пламени и дифференциальная спектрофотометрия. Широкое применение находят различные виды хроматографии: газовая, газожидкостная, тонкослойная, бумажная, а также методы, затрагивающие ядерные реакции, например, ядерно-магнитные резонанс.

В настоящее время большое распространение получили лекарственные средства, в состав которых входят меченные атомы. В связи с этим широкое развитие приобрел радиометрический анализ, основанные на измерении излучений радиоактивных веществ. В современный фармацевтический анализ все больше проникает физика, квантовая химия, математика.

В современном фармацевтическом анализе стали широко применяться неводные растворители (уксусная кислота, уксусные ангидрид, диметилформамид и т.д.), позволяющие изменять силу кислотности анализируемых веществ. В рамках фармацевтического анализа получил развитие микрометод, в частности капельный метод анализа, удобный для использования во внутриаптечном контроле качества лекарств.

Особенностью фармацевтического анализа является внедрение в практику более тонких, чувствительных современных методов физико-химического анализа, позволяющих с наименьшими затратами анализируемого вещества, реактивов и времени, более объективно и точно оценивать качество лекарств.

Перспективным в этом плане является метод рентгеновской порошковой дифрактометрии впервые включенный в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIII издания (ОФС.1.2.1.1.0011.15). Особенность данного метода заключается в том, что использование данного метода не требует вскрытия вторичной упаковки.

Метод дифракции рентгеновских лучей на порошковом образце является инструментом для исследования поликристаллических субстанций лекарственных веществ.

Несмотря на то что рентгеноструктурный анализ монокристалла обеспечивает реальное понимание кристаллической структуры, использование такого метода для рутинных исследований кристалличности фармацевтических субстанций затруднено вследствие длительности (необходимость вырастить монокристалл)

процедуры и трудоёмкости. Для общей оценки качества и структуры вещества обычно достаточно установить его полиморфную форму и идентичность.

Типичным применением метода рентгеновской порошковой дифрактометрии является оценка полиморфизма, сольватоморфизма, изучение переходов состояний «кристаллическое — аморфное» и оценка степени кристалличности, которую определяют с помощью калибровки.

Недостаток метода в том, что необходимо иметь в качестве эталонов чистые вещества: 100% кристаллическое и 100% аморфное.

Техника рентгеновской порошковой дифрактометрии — быстрый метод получения фундаментальной информации о кристаллической решетке вещества, поэтому его часто применяют для определения подлинности фармацевтических субстанций лекарственных препаратов, полученных в виде кристаллических порошков.

Вследствие простоты и информативности метод рентгеновской порошковой дифрактометрии используют также для контроля степени кристалличности отдельных партий субстанций лекарственных веществ.

Промышленность выпускает настольный рентгеновский дифрактометр «Дифрей».

Прибор внесён в Государственный реестр средств измерений РФ под № 35586-07.

Основное назначение прибора: качественное и количественное определение фазового состава порошковых проб, проволок, пластин, монокристаллов и т.д.

Области применения: криминалистика (фазовый анализ микрообъектов); металлургия (рентгенофазовый анализ образцов с диоксидом циркония, контроль состава электролита алюминиевого производства, применение на глиноземных заводах); материаловедение (рентгенофазовый анализ образцов обожженного кварца, рентгенодифракционное исследование образцов ферритов; рентгенодифракционный анализ цеолитов); геология и горное дело (рентгенофазовый анализ образцов глины); производство стройматериалов (рентгенофазовый анализ образцов гипса и гипсовых смесей, рентгенофазовый анализ образцов клинкера и цементов, рентгенофазовый анализ образцов строительной смеси); фармацевтика (применение в фармакологии); пожарно-техническая экспертиза (применение в экспертной практике судебной пожарно-технической экспертизы); экология, почвы, агрохимия (рентгенофазовый анализ образцов удобрений, рентгенофазовый анализ образцов почв карьеров).

Преимущества: малое время анализа — 1...5 минут; минимальная пробоподготовка; адаптирован к решению основных учебных задач дифрактометрии; освобождён от радиационного контроля и необходимости получения разрешения на право работ с прибором.

Описание

Прибор предназначен для решения широкого круга аналитических, технологических и научно-исследовательских задач материаловедения. Основное назна-

чение прибора — качественное и количественное определение фазового состава порошковых проб, проволок, пластин, монокристаллов и т.д.

Конструктивной особенностью дифрактометров Дифрей является применение координатно-чувствительных детекторов для регистрации дифракционной картины и возможность реализации рентгенооптических схем Брегга-Брентано для анализа порошков и пластин и Дебая–Шеррера для анализа микрообъектов.

Принцип действия

Принцип действия рентгеновского дифрактометра Дифрей 401 основан на явлении дифракции рентгеновских лучей от атомных плоскостей кристаллической решетки исследуемого вещества. Источником рентгеновского излучения является рентгеновская трубка мощностью 75...200 Вт, регистрация дифракционной картины осуществляется координатно-чувствительным детектором (ИКД). Особенность применяемых детекторов — большой диапазон одновременной регистрации спектра — 43° или 55° , что позволяет, в ряде случаев, решать аналитические задачи, не меняя положения детектора и рентгеновской трубки. Если требуется зарегистрировать дифракционную картину во всём диапазоне ($0...154^\circ$), то производятся измерения в нескольких интервалах углов с последующей программной сшивкой полученных спектров. Для подавления бетта-составляющей излучения рентгеновской трубки используются бетта-фильтры.

Эксплуатация прибора

Помещение должно быть сухим и отопливаемым с естественным и искусственным освещением в соответствии с действующими нормами для лабораторных помещений. Для обеспечения температуры воздуха в пределах $10...35^\circ\text{C}$ и влажности до 80% рабочее помещение следует оборудовать кондиционером.

Дифрактометр должен иметь отдельное электропитание (отдельный фидер) с питанием от силового электроцита с напряжением 220 В.

Помещение должно иметь заземляющий контур, электрическое сопротивление которого должно быть не более 4 Ом.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ОБОРОТ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРЕДУСМОТРЕНА УГОЛОВНЫМ КОДЕКСОМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Статья 238.1. Обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок (введена Федеральным законом от 31.12.2014 № 532-ФЗ):

1. Производство, сбыт или ввоз на территорию Российской Федерации фальсифицированных лекарственных средств или медицинских изделий, либо сбыт или ввоз на территорию Российской Федерации недоброкачественных лекарственных

средств или медицинских изделий, либо незаконное производство, сбыт или ввоз на территорию Российской Федерации в целях сбыта незарегистрированных лекарственных средств или медицинских изделий, либо производство, сбыт или ввоз на территорию Российской Федерации фальсифицированных биологически активных добавок, содержащих не заявленные при государственной регистрации фармацевтические субстанции, совершенные в крупном размере, — наказываются принудительными работами на срок от трех до пяти лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового либо лишением свободы на срок от трех до пяти лет со штрафом в размере от пятисот тысяч до двух миллионов рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период от шести месяцев до двух лет или без такового и с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового.

2. Те же деяния, если они:

а) совершены группой лиц по предварительному сговору или организованной группой;

б) повлекли по неосторожности причинение тяжкого вреда здоровью либо смерть человека, — наказываются лишением свободы на срок от пяти до восьми лет со штрафом в размере от одного миллиона до трех миллионов рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период от одного года до трех лет или без такового и с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до пяти лет или без такового.

3. Деяния, предусмотренные частями первой или второй настоящей статьи, повлекшие по неосторожности смерть двух или более лиц, — наказываются лишением свободы на срок от восьми до двенадцати лет со штрафом в размере от двух миллионов до пяти миллионов рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период от двух до пяти лет или без такового и с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до десяти лет или без такового.

Примечания.

1. Действие настоящей статьи не распространяется на случаи незаконных сбыта и ввоза на территорию Российской Федерации наркотических средств, психотропных веществ, их прекурсоров, сильнодействующих или ядовитых веществ, а также незаконного производства наркотических средств, психотропных веществ или их прекурсоров.

2. Крупным размером в настоящей статье признается стоимость лекарственных средств, медицинских изделий или биологически активных добавок в сумме, превышающей сто тысяч рублей.

Уничтожение недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств регламентировано Постановлением Правительства РФ от 03.09.2010 № 674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств».

Недоброкачественные лекарственные средства и (или) фальсифицированные лекарственные средства подлежат изъятию и уничтожению по решению владельца указанных лекарственных средств, решению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в отношении лекарственных средств для медицинского применения либо Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения (далее — уполномоченный орган) или решению суда.

Уполномоченный орган в случае выявления фактов ввоза на территорию Российской Федерации или фактов обращения на территории Российской Федерации недоброкачественных лекарственных средств и (или) фальсифицированных лекарственных средств принимает решение, обязывающее владельца указанных лекарственных средств осуществить их изъятие, уничтожение и вывоз в полном объеме с территории Российской Федерации. Указанное решение должно содержать:

- а) сведения о лекарственных средствах;
- б) основания изъятия и уничтожения лекарственных средств;
- в) срок изъятия и уничтожения лекарственных средств;
- г) сведения о владельце лекарственных средств;
- д) сведения о производителе лекарственных средств.

Владелец недоброкачественных лекарственных средств и (или) фальсифицированных лекарственных средств в срок, не превышающий 30 дней со дня вынесения уполномоченным органом решения об их изъятии, уничтожении и вывозе, обязан исполнить это решение или сообщить о своем несогласии с ним.

В случае если владелец недоброкачественных лекарственных средств и (или) фальсифицированных лекарственных средств не согласен с решением об изъятии, уничтожении и вывозе указанных лекарственных средств, а также если он не выполнил это решение и не сообщил о принятых мерах, уполномоченный орган обращается в суд.

Недоброкачественные лекарственные средства и фальсифицированные лекарственные средства, находящиеся под таможенным режимом уничтожения, подлежат уничтожению в порядке, установленном таможенным законодательством.

Недоброкачественные лекарственные средства, фальсифицированные лекарственные средства и контрафактные лекарственные средства подлежат уничтожению на основании решения суда.

Уничтожение недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств осуществляется организацией, имеющей лицензию на деятельность по сбору, использованию, обезвреживанию, транспортировке и размещению отходов I–IV класса опасности (далее — организация, осуществляющая уничтожение лекарственных средств), на специально оборудованных площадках, полигонах и в специально оборудованных помещениях с соблюдением требований по охране окружающей среды в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Лекарственные средства относятся к четвертому классу опасности.

Расходы, связанные с уничтожением недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств, возмещаются их владельцем.

Владелец недоброкачественных лекарственных средств и (или) фальсифицированных лекарственных средств, принявший решение об их изъятии, уничтожении и вывозе, передает указанные лекарственные средства организации, осуществляющей уничтожение лекарственных средств, на основании соответствующего договора.

Организация, осуществляющая уничтожение лекарственных средств, составляет акт об уничтожении лекарственных средств, в котором указываются:

- а) дата и место уничтожения лекарственных средств;
- б) фамилия, имя, отчество лиц, принимавших участие в уничтожении лекарственных средств, их место работы и должность;
- в) обоснование уничтожения лекарственных средств;
- г) сведения об уничтоженных лекарственных средствах (наименование, лекарственная форма, дозировка, единицы измерения, серия) и их количестве, а также о таре или упаковке;
- д) наименование производителя лекарственных средств;
- е) сведения о владельце лекарственных средств;
- ж) способ уничтожения лекарственных средств.

Акт об уничтожении лекарственных средств составляется в день уничтожения недоброкачественных лекарственных средств и (или) фальсифицированных лекарственных средств. Количество экземпляров этого акта определяется по числу сторон, принимавших участие в уничтожении указанных лекарственных средств, подписывается всеми лицами, принимавшими участие в уничтожении указанных лекарственных средств, и заверяется печатью организации, осуществляющей уничтожение лекарственных средств.

Акт об уничтожении лекарственных средств или его копия, заверенная в установленном порядке, в течение 5 рабочих дней со дня его составления направляется владельцем уничтоженных лекарственных средств в уполномоченный орган.

В случае, если уничтожение недоброкачественных лекарственных средств и (или) фальсифицированных лекарственных средств осуществлялось в отсутствие владельца уничтоженных лекарственных средств, акт об уничтожении лекарственных средств или его копия, заверенная в установленном порядке, в течение 5 рабочих дней со дня его составления направляется организацией, осуществляющей уничтожение лекарственных средств, их владельцу.

Контроль за уничтожением недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств осуществляет уполномоченный орган.