

Копии лекарств



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

В последнее время слово «дженерики» все чаще появляется в СМИ. Чем аналоги оригинального препарата отличаются от своего прототипа, кроме цены? Насколько существенны эти отличия, в чем их причины? Вопросы, казалось бы, простые, но ответы могут оказаться жизненно важными. Тем более удивительно, что найти ответы бывает нелегко даже специалистам.

«Химия и жизнь» обратилась за разъяснениями к двум руководителям совместного исследования, которое проводится на Химическом факультете МГУ и в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины Росздрава. Профессор С.Ю.Марцевич, руководитель отдела профилактической фармакологии центра, возглавляет исследования терапевтической активности оригинальных препаратов и дженериков. А профессор И.А.Ревельский ведет определение состава примесей в тех же самых препаратах, используя уникальные методы, которыми не владеют нигде, кроме кафедры аналитической химии на химфаке МГУ.

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАЕН С.Ю.Марцевич:

«Копии бывают разного качества».



Чтобы лучше понять ситуацию с дженериками в России, начнем с определения. Оригинальный препарат — это препарат, который разрабатывает крупная фармацевтическая компания. Обычно он патентуется. Такой препарат проходит все стадии испытаний, начиная с экспериментальных и кончая масштабными клиническими. Если, к примеру, речь идет о препарате для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, то тщательно исследуют его влияние на смертность больных, частоту инсультов и инфарктов. Для пациентов важно, что качества такого препарата доказаны.

Было бы прекрасно, если бы все люди могли лечиться оригинальными препаратами. Но они обычно очень дорогие — особенно если велика себестоимость лекарства, как, например, в кардиологии или онкологии (некоторые препараты для химиотерапии стоят около тысячи долларов за ампулу). Такое лечение могут позволить себе немногие, по крайней мере в России.

Общепринятое определение дженерика гласит, что он полностью воспроизводит терапевтические свойства оригинального препарата. Так должно быть в теории, но на практике так бывает не всегда. Я бы назвал дженерики копиями оригинального препарата. Это слово представляется наиболее верным, потому что копии бывают разного качества. Возьмите предметы искусства или бытовую технику — картины вос-

производятся в репродукциях, техника от известных фирм «диктует моду» менее известным. Копии могут быть практически неотличимыми от оригинала, а могут отличаться даже для непосвященного. Именно такова ситуация с дженериками. Безусловное их преимущество — более низкая стоимость, а безусловно настораживающее свойство — никогда нет полной уверенности, что они точно копируют оригинальный препарат.

Конечно, когда речь идет о простых препаратах, например о средствах от головной боли, мы сами можем проверить, действует лекарство или нет, и, если оно не подействует, большой беды не будет. Но, допустим, неким препаратом надо пролечиться несколько лет, чтобы предотвратить инфаркт. Для оригинального препарата снижение вероятности летального исхода доказано, для дженерика — нет. Как, не прибегая к сложным исследованиям, узнать, насколько точна копия?

Что такое биоэквивалентность

Во-первых, можно исследовать химический состав таблетки. К сожалению, методы, которые при этом используются, не дают полной информации: чаще всего определяют содержание только основного действующего вещества. Во-вторых, можно проверить био-

эквивалентность дженерика. Проверяют ее на здоровых добровольцах, и это уже подразумевает некоторую неточность: ведь препарат будут принимать больные, а не здоровые. Тем не менее этот метод очень важен. Человеку дважды, с интервалом, допустим, в неделю, дают дженерик и оригинальный препарат. Причем дают однократно, ситуация длительного лечения не воспроизводится. Затем у него берут пробы крови на содержание активного препарата (опять-таки проверяют только его, но не примеси). Если кривые концентраций более или менее совпадают, то считается, что дженерик хорошо копирует оригинал. В отличие от клинических испытаний, в которых участвуют тысячи больных, число добровольцев невелико: у нас принят стандарт 18 человек (откуда взялось это «некруглое» число, трудно сказать), на Западе — 27. Но если исследование проведено качественно, то его результаты достаточно надежны.

Первая проблема состоит в том, что биоэквивалентность проверяют не у всех дженериков. Тестировать или не тестировать препарат, ответственные за это люди определяют волевым решением и ни перед кем не отчитываются. Вторая и, возможно, главная проблема: даже когда исследования проводятся, узнать их результаты непросто, если вообще возможно. Кривых концентраций дженерика и оригинального препарата в крови вы не найдете даже в специальной литературе — за исключением редких случаев, когда ученые или представители практической медицины требуют от компании-производителя показать эти данные.

Естественно, что грамотный врач, прежде чем назначать лекарство, старается узнать о нем побольше — в частности, и о том, как были доказаны его эффективность и безопасность. Но, увы, большинство врачей подобными вопросами не задаются. Всем известно, как строится продвижение дженериков: представитель компании приходит в поликлинику, рассказывает докторам о замечательном новом лекарстве, показывает красивую рекламу. При этом он далеко не всегда сообщает, что замечательное лекарство является дженериком, а врачи редко имеют возможность выяснить это самосто-

ятельно: ни в одном справочнике лекарственных препаратов вы не найдете подобных указаний. Представитель компании, разумеется, рекомендует назначать именно этот препарат, а врачи очень сильно реагируют на рекламу. (Не говоря уже о самом плохом варианте: бывает, что компании платят врачам деньги за выписывание рецептов.)

Но если врач даже не знает, какой из «аналогичных» препаратов оригинальный, как ему принять решение? Рецепт один: читать больше научной литературы, хотя для практикующего врача это и непросто. Мы, специалисты, знаем, где оригинальный препарат, а где дженерик — но беда в том, что врачи крайне редко нас об этом спрашивают.

Пятьдесят «близнецов»

Еще одна сложность: дженериков в России очень много, куда больше, чем в США или странах Европы. Почему их так много, не знаем даже мы. Видимо, российское законодательство никак не препятствует появлению на рынке все новых и новых аналогов уже существующего лекарства. Наглядный пример: один из самых распространенных препаратов для лечения артериальной гипертензии, эналаприл, сегодня имеет около 50 дженериков от разных фирм, из которых менее половины отечественные, остальные — импортные. Можно понять сосуществование на рынке дорогостоящих высококачественных препаратов и дешевых дженериков, но не в таком же количестве! К сожалению, мы знакомимся только с результатами работы ответственных лиц, а причины, по которым они принимают те или иные решения, остаются загадочными. Например, только что из-под пера наших чиновников вышли очередные списки льготных лекарственных средств. Из десяти дженериков некоего препарата в этот список попали три, причем не самые дешевые. По какому принципу выбрали три препарата и отвергли семь, даже будучи специалистом, догадаться не могу. Списки никто не комментировал, никого из знакомых мне авторитетных людей к их составлению не привлекали.

Было бы замечательно, если бы ответом на решения «сверху» стали решения «снизу». Когда врачи будут, в первую очередь, назначать только те дженерики, производители которых предоставляют объективную информацию об испытаниях, а во-вторых, среди десятков дженериков отдавать предпочтение двум или трем, которые проверены временем и (или) подробнее других исследованы, мы приблизимся к решению проблемы. Но это произойдет, только если врачи откликнутся на наши призывы. Парадокс в том, что успешное лечение выгодно государству, про-

изводителю лекарств, аптеке, фирме-посреднику — но при существующей системе невыгодно, вернее, безразлично лечащему врачу. С другой стороны, чиновникам выгодно регистрировать новые и новые препараты, а фирмам выгодно их производить. Отсюда и рост числа дженериков.

Есть, правда, еще одна недовольная сторона — фирмы, выпускающие оригинальные препараты. Зачастую они вступают в борьбу с производителями

дженериков, но, увы, и те, и другие пользуются не вполне корректными методами. В результате врачи то и дело слышат от производителей оригинальных лекарств, что дженерики — неполноценные препараты. Это, безусловно, не так: есть очень достойные дженерики, плохо

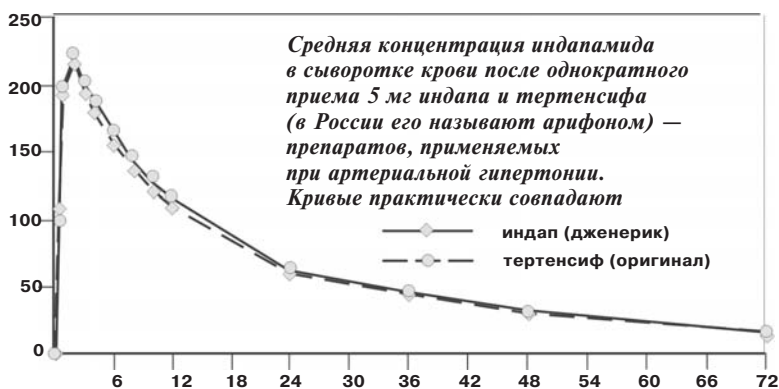
только, что среди полусотни препаратов трудно выделить хорошие и плохие. Производители дженериков говорят прямо противоположное: дженерики ничем не отличаются от оригинального препарата, который стоит дороже только потому, что на него были затрачены большие деньги при проведении исследований. Это также неверно. Результаты наших исследований часто показывают неполное соответствие между дженериком и оригинальным препаратом.

Стопроцентное тождество дженерика и оригинала мы вряд ли когда-нибудь увидим, да этого и не надо требовать. Главное — знать, что дженерик почти полностью копирует оригинальный препарат, что он эффективен и безопасен. (Именно с точки зрения безопасности необходимо проверять состав примесей.) На мой взгляд, если бы исследования биоэквивалентности проводились как следует, а их результаты стали общедоступными, этого было бы достаточно.

Качество сборки и народный контроль

Теоретически возможно и другое решение: наладить жесткий контроль качества на всех этапах производства. В США есть Агентство по контролю фармпрепаратов и продуктов питания (FDA, или Food

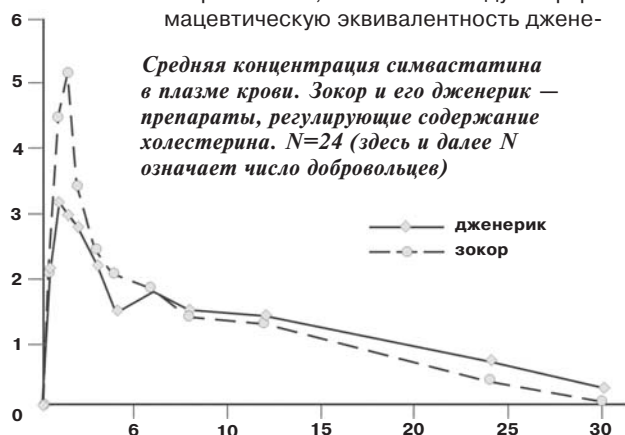
and Drug Administration), не очень многочисленная, но очень серьезная. Каким-то загадочным для нас способом им удается избежать коррупции, и они скорее не зарегистрируют препарат, даже очень хороший, чем дадут согласие, если будет хоть малейшая причина для отказа. К сожалению, у нас нет органа, обладающего подобными возможностями. Некоторые дженерики, отвергнутые в США, свободно продаются в России. Одна из компаний, зани-



мающая видное место на нашем рынке лекарств, несколько лет назад попыталась зарегистрировать в Штатах дженерики, которые уже продавались в нашей стране. В регистрации было отказано, соответствующий документ FDA разместило в интернете. Интересно, что позднее компания улучшила качество лекарств, и они все же были зарегистрированы.

В Америке уверенность в качестве препарата происходит из уверенности, что производственный процесс на предприятии соответствует нормам. Существует стандарт GMP — Good Manufacturing Practice, или качественная производственная практика. Это как с автомобилями: мы знаем, как собирают машины на ЗИЛе и как — на заводах «Шевроле» или «Фольксвагена», поэтому не нужно тщательно исследовать каждый автомобиль, чтобы с уверенностью сказать, какой из них надежнее. Если фармацевтическое производство соответствует стандартам, вероятность того, что будет выпущено некачественное лекарство, намного меньше.

Кроме того, в США исследуют фармацевтическую эквивалентность джене-

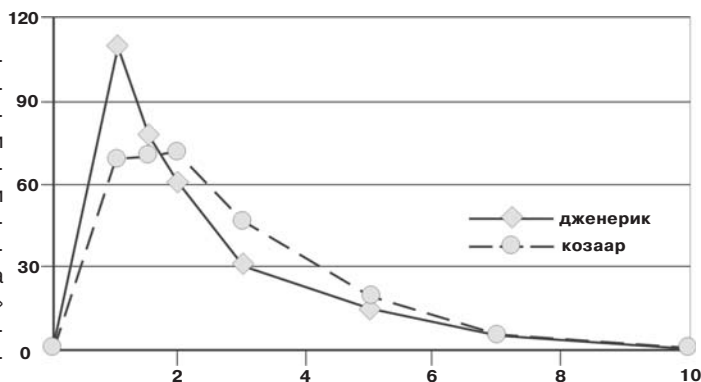


риков (то есть эквивалентность состава), а также биоэквивалентность, исследования которой у них часто проводятся неформально, однако грамотно и строго. Но не менее важную роль играет реакция общества, как врачей, так и пациентов. Американские граждане гораздо более требовательны к медицинской информации в СМИ. Например, на первую страницу газеты «USA Today» вместе с важными политическими новостями может быть вынесено сообщение о новом лекарстве, которое снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 43%. Там же представлена статистика, отдельно по мужчинам и женщинам, белым и черным (последнее связано с генетическими причинами — существуют межрасовые различия в выведении лекарств, поэтому некоторые препараты хорошо действуют на белых и практически не действуют на черных, другие — наоборот). Как именно была доказана эффективность, сколько случаев инфаркта в год, сколько смертей, являются ли различия статистически значимыми — информация для газетной заметки удивительно подробна. Естественно, для российского рекламного материала это нетипично. Гораздо чаще статистику подменяют эмоциями, например публикуют письма пациентов, которых пищевая добавка вылечила от инфаркта или инсульта. Других доказательств, к сожалению, никто и не требует.

А что у нас?

Наше общение с профессором И.А.Ревельским было интересно тем, что мы говорили об одних и тех же вещах с разных позиций: я — как клиницист, он — как химик. Я наблюдаю за больными людьми, принимающими лекарства, он наблюдает за химическим составом лекарств, но мы приходим к одним и тем же выводам. Например, мы видим по нашим клиническим данным, что дженерик и оригинал по-разному влияют на холестерин, хотя действующее вещество одно и то же и, казалось бы, формально все соблюдено. Общее содержание холестерина снизилось одинаково при использовании оригинального препарата и дженерика, но в случае оригинального препарата сильнее падает содержание более опасного холестерина. Теперь слово за аналитической химией.

Сразу оговорим, что результаты исследований, которые проводятся в нашем центре, не могут повлиять на судьбу дженерика, даже если будет доказана более низкая его эффективность. Иногда фирмы, которые беспокоятся о своей репутации, сами обращаются к нам с просьбой провести исследование. Делают они это в рекламных целях, и, если мы получаем хороший результат, он затем появляется в публикациях, но



Средние концентрационные профили препаратов лозартана, применяемых при артериальной гипертензии (N = 18)

если результат отрицательный, о нем, кроме узкого круга лиц, никто не узнает: таковы условия договора.

Даже в сотрудничестве с фирмой иногда удается провести относительно независимое исследование, которое даст полезную информацию. Например, когда мы исследовали лечение артериальной гипертензии, одним из источников активного вещества, которое нас интересовало, был препарат фирмы «Плива» (Хорватия). Нам удалось показать, что лечение артериальной гипертензии уменьшает вероятность риска сердечно-сосудистых осложнений. Исследование велось на энтузиазме и на финансах, не связанных с фирмой, но тем не менее создало определенную рекламу препарату. Однако это редкий случай.

Все могло быть иначе, если бы в России был независимый орган, подобный FDA, который заказывал бы такие исследования. Скажем, лет пятнадцать назад у американских врачей возникли сомнения в эффективности трансдермальных препаратов нитроглицерина (то есть «марок» для кожного применения). Производители утверждали, что сомнения беспочвенны, однако FDA изыскало средства на проведение независимого исследования, которое и

Доктор
химических наук,
профессор
И.А.Ревельский:

«Мы готовы соревноваться с любой фирмой, любым университетом мира».

Как это делают сегодня

Во всем мире качество лекарственных препаратов контролируют отнюдь не новейшими методами — не только в России, но и в Штатах, и в Европейском сообществе. Возьмем для примера фармакопею США десятилетней давности: в подавляющем большинстве ее статей упоминается такой устаревший метод анализа, как титриметрия. Реже используют спектроскопию, хроматографию. Европейская фармакопея, пожалуй, в этом отношении более про-

ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

поставило точку в споре. Отрицательные результаты были настолько впечатляющими, что препараты отмерли сами собой. Никто не запрещал их, не аннулировал регистрацию, но врачи перестали ими пользоваться.

Какие-то шаги в этом направлении уже делаются. Скажем, в своей области подобную роль выполняет Всероссийское научное общество кардиологов. Совместно с нашим центром оно выпускает журнал, в котором практикующий врач может найти много полезной информации, в том числе и по дженерикам. До возможностей FDA обществу кардиологов далеко, и все же за счет своего авторитета оно добивается известных успехов, в частности издает рекомендации по лечению липидного обмена или гипертензии, где есть и сведения по сравнительной эффективности лекарств. Но конечно, эти документы не являются обязательными для врачей, поскольку исходят от независимой общественной организации, а для государственной медицины обязательны приказы и инструкции. Тут все зависит исключительно от доброй воли врача.



грессивна, многие ее статьи основаны на применении высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Чтобы начать выпускать новый препарат, производитель подает заявку в соответствующее ведомство (у нас это Фармакологический комитет). При этом производитель должен представить данные доклинических и клинических испытаний и дать состав примесей, которые будут подлежать контролю. Но это не значит, что контролировать будут ВСЕ примеси. Предавать гласности полный список веществ, содержа-

щихся в субстанции, которую используют для приготовления таблетки, разработчик не может, ведь среди них есть промежуточные продукты реакций, и перечислить их — значит подарить конкурентам технологию получения препарата. Поэтому, хотя в Фармкомитет подают весь состав, в фармакопейную статью записывают только часть примесей, которые и будут подлежать определению.

Российская фармакопея существует со времен СССР. Многие ее статьи также основаны на устаревших методах. Надо отдать должное людям, которые работают по этим методам, — они делают очень полезное дело. Сегодня в продажу поступает множество грубых фальшивок, которые легко отсеять даже самыми простыми методами. Но это не единственная проблема.

Фармакопейные статьи подразумевают определение содержания основного активного вещества и некоего набора примесей. Чтобы определить основное вещество, исследователю нужен его стандартный образец. Очевидно, что синтез большого числа стандартных образцов высокой степени чистоты, способных подолгу сохранять свои качества, — задача сама по себе непростая. А ведь нужно снабдить стандартными образцами одинакового качества все контрольные лаборатории.

Стандартный образец, по определению, считается самым чистым веществом — относительно него определяют содержание активного компонента в лекарстве. С его помощью исследователь выполняет градуировку приборов, причем ее периодически надо проверять как по основному веществу, так и по примесям. Все это отнимает немало времени. Но больших затрат времени требует и сам по себе анализ. Возьмем, скажем, жидкостную хроматографию, один из самых передовых методов. Если делать не одно, а три определения (как это положено), причем на каждый анализ уходит полчаса, легко подсчитать, что всего нужно полтора часа, без учета пробоподготовки, градуировки и прочих необходимых действий. Может ли современная аналитическая химия предложить альтернативу этой непростой процедуре?

Не фальшивка и не оригинал

Фальсификаты делят на четыре группы. Согласно данным ВОЗ, больше всего фальсификатов принадлежит к первой группе: основное активное вещество в них подменено другим. Вторая группа — недовес активного вещества, третья — основное вещество в смеси с менее активным. Четвертая — просроченные препараты, которые продают по цене качественных (а это весьма опасно: в таких препаратах образуются при-

меси, которые могут быть вредны, и в то же время падает содержание активного вещества).

По нашему мнению, следует выделить пятью группу фальсификатов, возможно самую опасную, поскольку именно они наименее уязвимы. Патентованное вещество, прошедшее многостороннюю проверку, заменено тем же веществом, изготовленным в другом месте, возможно, по иной технологии. В инструкции по применению указана та же формула и то же количество активного вещества — иначе говоря, не только для неспециалиста, но и для врача, и для больного это «то же самое», зато цена, как правило, в несколько раз меньше. И здесь мы подходим к проблеме дженериков.

Читателям «Химии и жизни» известно, сколько бывает нужно времени и денег, чтобы пройти путь от обнаружения биологической активности вещества до коробочки в аптечной витрине. Скажем, в клинических испытаниях обычно участвует несколько тысяч больных. Естественно, новое лекарство дешевым быть не может — производитель должен не только скомпенсировать свои затраты на разработку, тестирование и рекламу, но и получить прибыль, иначе какой смысл придумывать новое и улучшать старое? Однако на рынке пользуются спросом не только дорогие оригиналы, но и дешевые копии.

Первоначально имелось в виду, что дженерик — это препарат, содержащий то же самое активное вещество, что и ранее запатентованный, но это вещество получено по другой технологии — либо по той же, но после окончания срока действия патента. (Здесь уже есть поле для обмана: например, можно украсть технологию и начать производить препарат, пока срок патента не вышел, выдавая ее за собственную.)

Но даже самый честный дженерик не проходит таких испытаний, как оригинал, — только краткосрочные испытания, необходимые для регистрации, на десятках добровольцев. Обычно проверяют биоэквивалентность — исследуют динамику выведения препарата из организма. В лучшем случае проверяют терапевтическую эквивалентность, то есть сравнивают действие оригинала и дженерика, однако зачастую не делают и этого. Понятно почему: масштабные испытания неминуемо скажутся на цене, а именно дешевизна дженериков привлекает потребителей.

Между тем не очевидно, что то же самое вещество, полученное по другой технологии (или по той же, но в другом производственном помещении, на другом предприятии в другой стране), действительно будет «тем же самым». Состав примесей обязательно окажется иным.

Сегодня и российские, и западные фирмы используют активные вещества,

которые производятся в Китае или в Индии. Их стоимость настолько низка, что для большинства фирм нецелесообразно выпускать их самим. Чтобы зарегистрировать такой дженерик, часто бывает достаточно проверить биодоступность (растворимость в воде) и в лучшем случае биоэквивалентность. Однако на самом деле, если в дженерике содержится то же количество активного компонента на фоне других примесей, действие его может быть иным. По данным профессора Российского федерального центра профилактической медицины С.Ю.Марцевича, одного из ведущих наших специалистов по проверке биоэквивалентности и терапевтической активности, — последняя у дженериков бывает очень сильно снижена. Следовательно, больной, принимая «ту же самую» таблетку-дженерик, недополучает лекарство. Если же больной сам или по решению врача увеличит дозу — возрастет вероятность побочных эффектов от примесей.

Но и отказываться от дженериков мы не имеем права. Далеко не все больные, страдающие от опасных заболеваний, в состоянии купить аутентичный швейцарский или австрийский препарат. Выход один: искать дешевые, быстрые и эффективные методы тестирования.

Спросите химиков!

Первая помощь, которую химики здесь могут оказать врачам и фармакологам, касается не дженериков, а фальсификатов. В первую очередь тех, которые содержат меньше активного вещества, — как мы уже упоминали, именно такие фальсификаты наиболее многочисленны.

Мы предложили очень простую вещь: выявлять фальсификаты с помощью элементного анализа, хорошо знакомого каждому химику-органику. Допустим, химик синтезировал новое вещество. Прежде всего он обязан получить данные по его элементному составу: процентное содержание в молекуле углерода, водорода, азота, реже — серы и кислорода. Существующие элементные анализаторы позволяют определять эти значения с высочайшей точностью: например, для азота порядка 1% относительного, для углерода — 0,5%. Напомним, что жидкостная хроматография определяет содержание активного вещества с погрешностью до 5% при условии калибровки по стандартному образцу. При элементном анализе образцы активного вещества вообще не нужны, требуется только несколько образцов стандартных веществ, используемых в ЭА. Мы просто берем готовую лекарственную форму — измельчаем таблетку (или обычно несколько таблеток, для усреднения показателей), берем навеску и сжигаем ее в элементном анали-

заторе. Особое внимание уделяем определению азота — этот элемент содержится подавляющее большинство фармпрепаратов. Зная вес образца, заявленное производителем содержание активного вещества в таблетке и процентное содержание азота в молекуле этого вещества, мы по количеству азота находим, сколько там этого вещества на самом деле. Если расхождение превышает 5% (меньшие расхождения соответствуют российским правилам контроля, ведь таблетки имеют право быть не совсем одинаковыми) — можно говорить о фальсификации. Помимо азота, мы разрабатываем способы определения фтора, хлора, брома и серы.

Еще раз подчеркнем: для такой проверки не нужны стандартные образцы, а время определения сейчас составляет семь минут, и наши ближайшие разработки показывают, что его можно уменьшить до одной-двух минут. (Это вместо часов, которые занимает определение методом ЖХ!) Таким образом, есть возможность обеспечить быстрый, экономически эффективный скрининг фармпрепаратов на грубые фальсификаты.

Но вернемся к дженерикам. Выяснить, какие примеси содержатся в препарате — задача куда более сложная, чем уличить в грубой фальсификации. Мы предложили решение и для нее.

Чтобы не исказить состав примесей, мы стараемся везде, где только возможно, избегать жидкостной экстракции. Вместо нее мы используем сверхкритическую флюидную экстракцию. Флюид в данном случае — это вещество в сверхкритическом состоянии, при давлении больше критического и температуре выше критической. Лучшее для наших целей подходит диоксид углерода и закись азота. Они чище любого растворителя — их чистота обычно 98–99%, а чистота этих газов 99,995%, минимум на три порядка лучше. Следовательно, менее вероятно привнесение посторонних примесей.

Если мы все-таки проводим жидкостную экстракцию, то стараемся уменьшить унос примесей, присутствующих в матрице, а используя малые количества растворителей, минимизируем привнесение примесей с ними. Но будь это жидкость или флюид, мы анализируем не тысячные доли экстракта, как делают обычно, а весь его объем. За счет этого предел обнаружения снижается в сто или тысячу раз.

Следующий этап — собственно анализ. Мы стараемся всегда, когда возможно, использовать газовую хроматографию, поскольку эффективность капиллярной ГХ много выше, чем у ВЭЖХ. С помощью реакционной газовой хроматографии можно перевести нелетучие соединения в более летучие и добиться отличных результатов. Между тем, оба эти метода обычно не исполь-

зуют при анализе фармпрепаратов на среднелетучие примеси и активный компонент.

Но и это еще не все. Когда из колонки вместе выходят основной компонент и вещества с близкими свойствами, то разделить их весьма трудно или даже невозможно. Именно для таких случаев еще много лет назад мы разработали метод масс-спектрометрии с фотоионизацией при атмосферном давлении (ФИАД). В сочетании с ГХ этот метод никем не воспроизведен.

При обычной масс-спектрометрии с электронной ионизацией мы всегда получаем для компонента смеси масс-спектр, то есть набор ионов. Некоторые из них отражают структуру исходного вещества, но зачастую самого важного молекулярного иона бывает так мало, что можно потерять информацию о молекулярной массе вещества. Мы разработали такие условия ФИАД, при которых масс-спектр состоит только из молекулярного (M^+) либо квазимолекулярного (MH^+) иона.

Для фотоионизации используют лампы, у которых энергия фотонов составляет 10,6 или 9,6 эВ. Число пиков в наших масс-спектрах соответствует числу компонентов смеси, и каждый пик соответствует молекулярному либо квазимолекулярному иону. Это очень важно, ведь, когда вы анализируете органический объект, вы никогда не можете знать наверняка, сколько в нем компонентов. Именно поэтому в хроматографии, хроматомасс-спектрометрии с электронной ионизацией стараются подобрать условия так, чтобы максимизировать разделение. Но только наш метод позволяет зарегистрировать компоненты, которые выйдут из колонки одновременно с основным компонентом или друг с другом. В итоге мы обнаруживаем большее число примесей, чем любой наш конкурент.

У нас есть опыт работы с фирмами из США, Германии, Швейцарии, Японии, которые передавали нам образцы (не только фармпрепараты, но и, допустим, мономеры, используемые для получения полимеров, или сверхчистые стандарты для ГХ) и говорили, сколько примесей ввели в них, а мы обнаруживали столько, сколько могли. Как правило, мы находили в 5–20 раз больше примесей, чем заявлял заказчик. Сегодня в решении подобных задач мы готовы соревноваться с любой фирмой, любым университетом мира. Если речь идет об анализе дженериков, мы также можем найти примесей больше, чем любой конкурент. Вернее, могли бы.

Заключение

Как известно, революционные преобразования — самые пагубные, а самые продуктивные — эволюционные. Мы не предлагаем заменить существующие



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

методы контроля качества лекарств нашими разработками. Но эти разработки отлично подошли бы для быстрого скрининга. Для этого не нужно жесткой сертификации, поскольку наши методы не вытеснят существующие, а дополняют их. Если результаты быстрой проверки препарата с помощью того же элементного анализа внушат подозрения, препарат можно будет тщательно исследовать уже узаконенными методами. Тогда нагрузка на них существенно снизится: проверять будут не то, что успели, а то, что следует проверить в первую очередь.

Что касается дженериков, тут нужна трудная и кропотливая работа, но она, вероятно, даже более важна. Сегодня в России очень много дженериков, и не всегда их появление на рынке оправдано заботой о населении. Как в нем разобраться врачам и пациентам?

Сейчас перед нами встала очередная и самая сложная задача, уже не имеющая отношения к науке: заинтересовать официальные органы. Пока мы работаем вместе с американским Агентством по контролю фармпрепаратов и продуктов питания (FDA). С ними у нас очень хорошее сотрудничество, добровольное и продуктивное.

К сожалению, мы не можем похвастаться подобными контактами с другими общественными или государственными организациями. Складывается впечатление, что нынешнее положение дел выгодно многим и никто не постыдится, если все останется как есть.

Мы разослали предложение о сотрудничестве в 14 различных организаций, работающих на территории России и заинтересованных в контроле качества лекарств. Свою заинтересованность подтвердили только трое адресатов, включая ассоциацию иностранных фармацевтических фирм, которая жаловалась, что ежегодно терпит из-за фальсификатов и дженериков сотни миллионов долларов убытков. Но конкретно сформулированных задач ни от кого пока не поступало. Нам остается продолжать лабораторную работу, совершенствуя методологию анализа: и те методы, о которых рассказано в этой статье, и другие.

