

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2005

В. Л. Багирова, Е. Л. Ковалева, К. С. Шаназаров

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения", Москва

В статье рассмотрены важные вопросы экспертизы и стандартизации лекарственных средств на современном этапе, в том числе сложности, связанные с экспертизой фармакопейных статей предприятий (ФСП) отечественных производителей и нормативной документации (НД) зарубежных фирм; необходимость повышения требований к оценке качества и введения дополнительных методов контроля качества фармацевтических субстанций по таким показателям, как кристалличность, размер кристаллов, полиморфные модификации; некоторые особенности контроля качества препарата-инноватора и препарата-дженерика

Различные аспекты проблемы стандартизации ЛС, экспертизы и утверждения нормативной документации на лекарственные средства ежегодно обсуждаются на Всероссийских совещаниях по вопросам государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств "Фармооборот" и в печати [1 – 6].

Этой проблеме посвящена и настоящая статья, в которой рассматриваются актуальные вопросы экспертизы и стандартизации лекарственных средств на современном этапе.

До 2000 года качество лекарственных средств в нашей стране определялось, наряду с Государственной Фармакопеей XI изд. [7], Временными фармакопейными статьями (ВФС) и Фармакопейными статьями (ФС).

ВФС разрабатывались организацией-автором препарата одновременно с технологией изготовления лекарственного препарата на первые промышленные (установочные) серии новых лекарственных средств (ЛС) и утверждались на 3 года. Через 3 года после освоения производства ВФС переводили в категорию ФС, срок действия которых составлял 5 лет. По ФС оценивалось качество конкретной фармацевтической продукции, выпускаемой рядом заводов страны. При пересмотре таких ФС головным предприятием проект новой фармакопейной статьи согласовывался со всеми предприятиями-изготовителями данной продукции. По сути дела все изготовители должны были выпускать лекарственный препарат по единой технологии с единым производственным контролем, с одинаковыми показателями качества, используя одни и те же испытания.

Предприятия были ограничены в возможностях использования альтернативных методов анализа. Любые изменения, вносимые в ФС, требовали согласования и

одобрения всех производителей данного лекарственного средства.

Следует отметить, что все готовые лекарственные формы выпускались только из субстанций, изготавливаемых отечественными производителями. Эти субстанции также изготавливались по единой технологии с единым производственным контролем, с одинаковыми показателями, методами и нормами контроля качества.

В таких условиях стандартизация определенной номенклатуры лекарственных средств (около 3200 наименований) не вызывала особых проблем.

В настоящее время Государственный реестр лекарственных средств включает около 13 тыс. наименований, перечень новых зарегистрированных препаратов постоянно увеличивается.

Институтом стандартизации лекарственных средств (ИСЛС) только в течение 2002 – 2004 г. рассмотрено и рекомендовано к утверждению 9674 нормативных документа (НД), поступивших в связи с их регистрацией и перерегистрацией (см. табл. 1).

Институт ежегодно осуществляет экспертизу в среднем около 3200 НД, т.е. столько же, сколько было всего в СССР. Некоторое снижение количества документов в 2003 г. вызвано, по нашему мнению, принятым в начале 2003 г. решением о проведении предрегистрационной экспериментальной проверки включенных в проекты ФСП и НД методов контроля качества.

Проводимая Институтом экспертиза завершается не только рекомендацией к утверждению. Не соответствующие современным требованиям проекты НД рекомендуются к снятию с рассмотрения. Данные по снятию документов с рассмотрения приведены в табл. 2.

В 2004 г. в ИСЛС было направлено более 1100 НД и ФСП для внесения исправлений в связи с изменением

названия лекарственных средств или названия фирмы-производителя. Обращает внимание, что количество документов, присланных на исправление, сопоставимо с количеством документов, находящихся на экспертизе.

Около 90 % готовых лекарственных форм в РФ в настоящее время производится из ввозимых субстанций. Для отечественных производителей в соответствии с установленным порядком изготовление готовых лекарственных форм возможно только из зарегистрированных в РФ субстанций, поэтому вопросы, связанные с экспертизой и регистрацией субстанций, требуют особого внимания.

В этой связи представляется важным при экспертизе и регистрации субстанций учитывать опыт ряда стран, нашедший отражение, в частности в Европейской фармакопее (ЕФ) [8].

ЕФ проводит регистрацию субстанций с последующей выдачей сертификата соответствия ЕФ. Субстанция может производиться по разным технологиям и каждая технология характеризуется своим профилем примесей и остаточных растворителей. При подготовке монографий ЕФ учитываются профили примесей для технологий, информация о которых была представлена производителями в ЕФ. В этом случае конкретные примеси перечислены в конце монографии ЕФ. Контроль примесей в субстанциях, полученных по другим технологиям, монография не предусматривает. Для получения Сертификата соответствия производителю следует представить подробную информацию о технологии получения и качестве субстанции; при необходимости и при наличии соответствующей информации в Сертификат могут быть включены дополнительные тесты.

В качестве примера можно привести монографию ЕФ на субстанцию пироксикама, в которую включены данные, отражающие разные профили примесей для пироксикама, полученного разными способами.

В процессе регистрации готовых лекарственных форм в ЕС в регистрационном досье указываются производители субстанции и представляются их Сертификаты соответствия ЕФ. Смена производителей действующих веществ четко отслеживается регуляторными органами в ЕС.

В РФ до настоящего времени подход к отечественным и зарубежным производителям готовых лекарственных форм отличается и является, по нашему мнению, более лояльным для зарубежных производителей. Этот подход, по сути, подтверждает соответствие субстанции монографиям ведущих зарубежных фармакопей и до очередной перерегистрации никакой дополнительной информации ни об изменении в технологии получения, ни о смене производителя активной субстанции не требует, поэтому нам представляется целесообразным учесть опыт ЕС при проведении экспертизы и регистрации лекарственных средств и так же, как в ЕС эти вопросы отслеживать.

Соответствие требованиям монографий зарубежных фармакопей [8 – 10] является необходимым, но

далеко не всегда достаточным для заключения о качестве субстанции.

Опыт нашей работы показывает, что свойства одной и той же субстанции, но изготавливаемой разными фирмами, может отличаться по ряду показателей (и технологических, и физико-химических), контроль которых не предусмотрен ведущими фармакопеями и стандартами отдельных фирм. Поэтому на современном этапе к нормативной документации на лекарственные средства, наряду с “традиционными”, экспертиза должна предъявлять дополнительные, новые требования.

Среди таких требований, например к субстанциям, следует обратить внимание на необходимость контроля остаточных органических растворителей, поскольку одна и та же субстанция (но представленная к регистрации разными заявителями), может быть выделена и доведена до фармакопейного качества различными способами.

Сегодня очевидна необходимость оценки качества лекарственных веществ-субстанций по кристалличности, размеру частиц и полиморфным модификациям.

Характеристика кристалличности субстанции является одним из важных параметров качества, от которого зависит качество готовых лекарственных форм, прежде всего таблетированных.

Важно отметить, что аморфные модификации одних и тех же субстанций по сравнению с кристаллическими модификациями имеют сильно развитую поверхность, вследствие чего при контакте с кислородом или влагой воздуха аморфные вещества подвергаются деструкции значительно активнее и быстрее и, в конечном счете, являются менее стабильными.

Это, в частности, подтверждается данными о стабильности лекарственных форм аторвастатина (ингибитора редуктазы, гиполипидемического средства), полученных из аморфной или кристаллической субстанции.

Результаты сравнительного анализа содержания примесей, содержащихся в препарате Липримар, изготовленного из кристаллического аторвастатина, и более 20 лекарственных форм, изготовленных из аморфного аторвастатина, показывают, что в последних содержание примесей значительно (в 2 – 4 раза, а в одном случае до 10 %) превышает содержание примесей (не более 2 %) в препарате Липримар.

Другой пример. Известно 5 полиморфных модификаций субстанции антидепрессанта сертралина гидрохлорида. По данным Института контроля лекарственных средств, образцы двух из поступивших на контроль трех субстанций представляли собой разные полиморфные модификации, а третья — смесь этих полиморфных модификаций. Между тем, в проектах НД фирм, представивших препарат к регистрации, не предусмотрена оценка сертралина гидрохлорида по данному показателю.

И еще пример. Для обладающего оптической активностью клопидогрела — антиагрегантного средства — известно два энантиомера. Только правовращающий

(S)-энантиомер проявляет антитромботическую активность, тогда как левовращающий (R)-энантиомер в данном случае представляет собой примесь, поскольку не проявляет антитромботическую активность и является токсичным. Поэтому при экспертизе лекарственной формы клопидогрела — таблеток особое внимание было обращено на необходимость включения в НД на таблетки специфического в данном случае показателя “Удельное вращение”, по которому можно установить, является ли использованная субстанция именно (S)-энантиомером, а не рацематом.

Из изложенного становится понятным, почему контроль качества субстанций по показателям кристалличность, размер кристаллов, полиморфные модификации приобретает в настоящее время особое значение.

Следует отметить, что в ряде стран фармацевтические субстанции рассматриваются как одна из форм лекарственных средств и это нашло отражение в фармакопеях. Так, в [8] введена общая фармакопейная статья “Субстанции”, в которой изложены основные принципы обеспечения качества субстанции, перечислены показатели, которые должны включаться в нормативную документацию, дана характеристика этих показателей и рекомендации по их регламентации. Учитывая важность стандартизации требований к лекарственным веществам-субстанциям, ИСЛС завершает работу над общей фармакопейной статьей “Субстанции”, которая войдет в подготавливаемое XII издание Государственной Фармакопеи.

По-прежнему актуальными являются вопросы экспертизы и регистрации лекарственных форм. В тех случаях, когда фирма осуществляет производство оригинальных препаратов на принадлежащих ей производственных площадях и предприятиях, или производство организовано по лицензии фирмы, создавшей препарат-инноватор, качество препарата контролируется самой компанией-владельцем и достаточно жестко регламентировано при производстве в условиях GMP всей системой обеспечения качества: регламентацией условий производства, технологического процесса, требованиями к качеству документации, квалификации персонала, используемых вспомогательных веществ и субстанции.

Как только препарат-дженерик начинают выпускать другие фирмы, возникают обстоятельства (например, изменения в схеме синтеза и выделения активных суб-

станций или изменения в составе лекарственных форм и технологии ее получения), обуславливающие определенные отличия свойств препарата-дженерика от препарата-инноватора.

В качестве примера приведем популярное спазмолитическое средство “Но-шпа” (дротаверина гидрохлорид) фирмы “Гедеон Рихтер”. Как только истек срок действия патента на “Но-шпу”, появилось немало фирм и зарубежных, и российских, организовавших производство дротаверина гидрохлорида-субстанции и его лекарственных форм — таблеток и растворов для инъекций, качество которых не всегда соответствовало требованиям нормативной документации к качеству препарата-инноватора.

В настоящее время в Российской Федерации после тщательной экспертизы, установившей соответствие всем необходимым требованиям, зарегистрированы 7 субстанций дротаверина зарубежного и отечественного производства, из которых более 20 отечественных производителей выпускают готовые лекарственные формы.

В качестве другого примера отметим “Капсулы омепразола”. Это специальная лекарственная форма, представляющая собой капсулы, содержащие pellets омепразола.

На рынке Российской Федерации находится более 50 препаратов-дженериков. Отечественные производители используют зарегистрированные в РФ pellets фирм “Чемо-Иберика” (Испания) и “Ауробиндо Фарма” (Индия). Зарубежные компании либо сами производят pellets, либо закупают у других фирм и, в частности, уже названных.

При решении вопроса о целесообразности проведения испытания на биоэквивалентность капсул омепразола производства одной из зарубежных фирм, использовавшей для получения препарата pellets “Чемо-Иберика” (Испания), было установлено, что эти pellets отличаются от pellets “Чемо-Иберики”, зарегистрированных в РФ, по целому ряду показателей: размеру pellets; остаточным органическим растворителям: в одном случае — ацетон и этанол (норма “не более 0,2 %”), в другом — этанол, ацетон и изопропанол (и уже другие нормы); в тесте “Растворение” испытание проводится на разных приборах (“лопастная мешалка” и “вращающаяся корзинка”) и в разных условиях, но норма одна и та же — “не менее 75 % за 30 мин”.

Эти данные свидетельствуют, что лекарственные формы Омепразола, изготовленные с pellets даже одной фирмы, заметно отличаются по параметрам ка-

Т а б л и ц а 1
Количество нормативных документов, рекомендованных к утверждению

Документ	2002 год	2003 год	2004 год	Всего
ФСП	1542	1144	1231	3917
НД	1249	808	972	3029
Изменения к НД	669	543	592	1804
Изменения к ФСП	212	306	406	924
Всего	3672	2801	3201	9674
В месяц:	306	233	267	

Т а б л и ц а 2
Количество нормативных документов, рекомендованных к снятию с рассмотрения

Документ	2002 год	2003 год	2004 год	Всего
НД	217	75	55	347
ФСП	А 94	112	54	260
Всего	311	187	109	607

чества, поэтому в каждом конкретном случае вопрос о проведении испытания на биоэквивалентность, изучения сравнительной кинетики растворения должен решаться с учетом всех параметров.

Таковы особенности и сложности экспертизы и стандартизации лекарственных средств на современном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Багирова, *Первое всероссийское совещание по вопросам государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств "Фармобращение — 2000"*, Сб. тез. и докл., Москва (2000), с. 5.
2. В. Л. Багирова, Е. Л. Ковалева, Н. П. Садчикова, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(11), 46 – 47 (2000).
3. Д. В. Рейхарт, В. Л. Багирова, Е. Л. Ковалева, *Хим.-фарм. журн.*, **31**(1), 42 – 43 (2002).
4. В. Л. Багирова, Е. Л. Ковалева, К. С. Шаназаров, *Новая аптека*, **2**, 18 – 20 (2002).
5. В. Л. Багирова, Е. Л. Ковалева, К. С. Шаназаров, *Фармация*, **4**, 3 – 8 (2002).
6. Л. И. Буданова, В. Л. Багирова, Е. Л. Ковалева, К. С. Шаназаров, *Фармация*, **2**, 12 – 14 (2004).
7. *Государственная Фармакопея XI изд.*, вып. 2, 1987 г.; вып. 2 (1990).
8. *European Pharmacopoeia*, Fourth Edition (2002).
9. *British Pharmacopoeia* (2004).
10. *The United States Pharmacopoeia*, XXVII (2003).

Поступила 07.12.04

CURRENT PROBLEMS OF DRUG EXPERTISE AND STANDARDIZATION

V. L. Bagirova, E. L. Kovaleva, and K. S. Shanazarov

Institute for Drug Standardization, State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Currently important issues of the expertise and standardization of medicinal products are discussed, including difficulties encountered in expertise of the pharmacopoeial articles of manufacturers and the normative documentation for imported drugs. The need for increasing requirements to the existing quality control methods and for the development of new ones for the drug testing with respect to crystallinity, grain size, and polymorphic modifications is shown. Some features of the quality control of novel drugs generics are discussed.