DOI: 10.17117/na.2014.02.094

Поступило в редакцию: 22.12.2014

<http://ucom.ru/doc/na.2014.02.094.pdf>

Фесенко А.Н., Хомутова Е.Г.

Разработка нормативной документации на зарубежные лекарственные средства в рамках процесса регистрации на территории Российской Федерации на примере лекарственного препарата Окскарбазепин

Fesenko A.N., Khomutova E.G.

Development of regulatory documents on foreign drugs as part of the registration process on the territory of the Russian Federation by the example of drug Oxcarbazepine

В статье ставится задача осуществить концептуализацию и анализ требований, используемых при разработке нормативной документации на зарубежные лекарственные средства с целью их регистрации на территории Российской Федерации

The article seeks to implement the conceptualization and analysis of requirements used in the development of normative documents on foreign drugs with aim of their registration in the Russian Federation

Ключевые слова: нормативная документация, лекарственные средства, регистрация, Окскарбазепин

Key words: regulatory documents, the drugs, registration, Oxcarbazepine

Фесенко Анна Николаевна

Бакалавр, менеджер
Индукерн-Рус
г. Москва, ул. Кулакова, 20

Fesenko Anna Nikolaevna

Bachelor, Manager
Indukern-Rus
Moscow, Kulakov st., 20

Хомутова Елена Григорьевна

Кандидат химических наук, доцент, заведующая кафедрой
Московский государственный университет тонких химических технологий им. Ломоносова
г. Москва, проспект Вернадского, 86

Khomutova Elena Grigorievna

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of Department
Lomonosov Moscow University of Fine Chemical Technology
Moscow, Vernadskogo ave., 86

Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации (РФ) в качестве одного из направлений совершенствования медицинской помощи предусматривает обеспечение качества и безопасности этой помощи путем проведения работ по стандартизации, регистрации.

Российский рынок лекарственных средств (ЛС) динамично развивается и постоянно пополняется новыми препаратами и это, безусловно, требует их регистрацию.

Для проверки выполнения требований к лекарственной продукции необходимо наличие соответствующих контролирующих документов, в которых прописаны действенные методики, способные гарантировать получение достоверных и точных результатов анализа. Для подтверждения качества и безопасности новых ЛС, необходимо разрабатывать нормативные документы.

Стандартами качества на ЛС являются нормативные документы (НД). Согласно «Основным положениям стандартизации здравоохранения» [1] к одному из направлений развития системы стандартизации в здравоохранении относится стандартизация лекарственного обеспечения, которое включает в себя разработку, испытание, регистрацию, производство и реализацию ЛС. Создание нормативной базы в этой сфере реализует задачи обеспечения населения безопасными, эффективными и качественными лекарственными препаратами и укрепления контрольно-разрешительной системы. Требования к НД на ЛС должны соответствовать установленным законодательством стандартам Государственной системы стандартизации РФ: ГОСТ Р 1.0-2004 «Стандартизация в РФ. Основные положения»; ГОСТ Р 1.2-2004 «Стандартизация в РФ. Стандарты национальные РФ. Правила разработки, утверждения, обновления и отмены»; ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в РФ. Стандарты организаций. Общие положения»; ГОСТ Р 1.5-2002 «Государственная система стандартизации РФ. Стандарты. Общие требования к построению, изложению, оформлению, содержанию и обозначению». Государственный контроль и надзор за соблюдением стандартов в области ЛС осуществляет контрольно-разрешительная система Министерства Здравоохранения России. Методическими указаниями по разработке проектов НД на лекарственные средства, представляемые на регистрацию в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти на территории РФ, являются требования Государственной Фармакопеи РФ и ведущих зарубежных фармакопей: IP (Pharmacopoea Internationalis), USP (The United States Pharmacopeia), EP (European Pharmacopoeia), BP (British Pharmacopoeia).

Комплекс действующих НД на ЛС составляет Государственную фармакопею (ГФ), которая состоит из Общих и Частных фармакопейных статей. Каждое новое издание ГФ отражает достижения медицины, фармации, химии и смежных наук в связи с появлением новых методов анализа и необходимостью введения дополнительных испытаний на подлинность, чистоту и активность ЛС. Требования по структуре НД на ЛС (в т. ч. перечни обязательных показателей качества по каждой лекарственной форме) изложены в Отраслевом стандарте (ОСТ), разработанном Научным центром экспертизы и государственного контроля лекарственных средств [2], который устанавливает категории, а также единый порядок разработки, изложения, оформления, экспертизы, согласования, утверждения и обозначения нормативных документов. Согласно названному ОСТу, стандарты качества должны обеспечивать разработку качественного, эффективного и безопасного лекарственного средства.

При создании ЛС в обязательном порядке осуществляется выбор аналитических методов, позволяющих оценить подлинность ЛС, а также количе-

ственно определить содержание в нем основного действующего вещества, посторонних примесей и, в ряде случаев, некоторых вспомогательных веществ. Выбранные методы должны соответствовать Государственной фармакопее и быть воспроизводимы в лабораториях заказчика и аттестованных лабораториях контроля качества ЛС.

Стандарты качества ЛС должны своевременно пересматриваться с учетом рекомендаций ведущих международных организаций в области фармацевтической науки.

Руководство по экспертизе лекарственных средств, том II [3] включает правила по разработке НД на фармацевтические субстанции (ФС) и лекарственные препараты (ЛП), которые способствуют совершенствованию подходов к стандартизации ЛС, повышению требованию к их качеству, унификации изложения разделов НД на зарубежные ЛС.

Основной нормативный документ, характеризующий ЛС включает:

- спецификацию, определяющую показатели качества ЛС, методы оценки каждого показателя и допустимые нормы;
- описывает состав основных и вспомогательных компонентов, внешний вид ЛФ;
- дает описание метода оценки подлинности и таких важнейших фармацевтических характеристик, как средняя масса, распадаемость, растворение;
- описывает микробиологическую чистоту, метод количественного определения действующего вещества и посторонних примесей;
- описывает упаковку, маркировку, транспортирование, хранение и срок годности.

Текст НД должен быть изложен в третьем лице множественного числа. Сокращение слов в тексте и надписях под рисунками, схемами и другими иллюстрациями не допускается, за исключением сокращений, применяемых в законодательстве РФ и ГФ. Текст методик должен быть изложен четко и ясно, чтобы исключить любые затруднения в отношении проведения анализа. При разработке методик анализа следует использовать реактивы, индикаторы, титрованные и буферные растворы, приведенные в действующей ГФ РФ. Если они в ней не описаны, то следует характеризовать реактив, указав его квалификацию и регламентирующую его качество НД, и включить описание приготовления реактивов, индикаторов, титрованных и буферных растворов. Если требования, методы, нормы, распространяемые на ЛС, установлены в ГФ или государственном стандарте качества ЛС, то вместо повторения теста следует давать ссылку на источник. В остальных случаях приводится полное описание методик, требований и т.д.

В рамках процедуры регистрации воспроизведенного зарубежного лекарственного препарата «Окскарбазепин», таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 300 мг, 600 мг, производства Юмедика Лабораториз Pvt Ltd, Индия, на территории РФ, был впервые разработан проект НД. Частная фармакопейная статья на «Окскарбазепин» приведена в Фармакопее США [4].

Лекарственный препарат «Оскарбазепин», является препаратом нового поколения для лечения эпилепсии, отличается хорошей эффективностью, переносимостью и благоприятным фармакокинетическим профилем. Он входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). ЛП «Оскарбазепин» – единственный противоэпилептический препарат, который разрешен к применению как у детей с 1-го месячного возраста. «Оскарбазепин», попадая в организм человека, метаболизируется частично в моногидроксипроизводное (МГП) 10-гидрокси-10,11-дигидро-5Н-дибенз[b, f]азепин-5-карбоксаимид. В экспериментах показано, что «Оскарбазепин» блокирует зависимые от напряжения натриевые каналы, стабилизирует гипервозбужденные мембраны нейронов, тормозит высокочастотную разрядную активность, блокирует синаптическую возбуждающую передачу. Своеобразным эффектом «Оскарбазепина» является торможение им высокочастотной разрядной активности в нервных волокнах, что может способствовать ограничению распространения эпилептического разряда по проводящим путям и противодействовать генерализации припадка. Кроме того, «Оскарбазепин», частично блокируя действие аспаратата и глутамата, снижает проводимость Ca^{2+} -каналов, тем самым тормозя синаптическую передачу. Очевидно, некоторые дополнительные мембранные и нейротрансмиттерные эффекты обуславливают позитивное действие «Оскарбазепина» в случаях, когда карбамазепин оказывается недостаточно эффективным. «Оскарбазепин» эффективен в монотерапии, что соответствует «золотому стандарту» лечения эпилепсии, а при необходимости благоприятно комбинируется с другими препаратами первого и второго выбора – вальпроатом, ламотриджином, топираматом, леветирацетамом, показывая хорошие фармакодинамические свойства.

НД на лекарственный препарат «Оскарбазепин» содержит следующие разделы:

- Торговое название на русском языке;
- Международное непатентованное название (МНН) на русском языке;
- Химическое название на русском языке в соответствии с номенклатурой ИЮПАК;
- Структурная формула;
- Эмпирическая формула;
- Относительная молекулярная масса;
- Содержание действующего вещества (в процентах или БД);
- Описание;
- Подлинность;
- Средняя масса и однородность по массе;
- Растворение и Распадаемость;
- Посторонние примеси (родственные соединения);
- Остаточные органические растворители;
- Микробиологическая чистота;
- Количественное определение;
- Упаковка;

- Маркировка;
- Транспортирование;
- Хранение;
- Срок годности.

Особое внимание было направлено на раздел: Остаточные органические растворители (растворители, которые используются на любой стадии производства лекарственного средства и полностью не удаляются после завершения технологического процесса) [5]. Контроль содержания остаточных растворителей проводят методом газовой хроматографии. Предельно допустимое содержание органических растворителей в ЛС определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. Эти факторы положены в основу классификации органических растворителей:

1 класс – высокотоксичные растворители (генотоксичные канцерогены), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя избежать их использования;

2 класс – негенотоксичные растворители;

3 класс – растворители низкой токсичности.

Для лекарственного препарата «Окскарбазепин» нормированы два вида растворителей, а именно: 2-пропанол (3 класс токсичности), метиленхлорид (2 класс токсичности). В соответствующем НД приведены нормы содержания остаточных органических растворителей и условия проведения анализа в рамках экспертизы качества ЛП.

Исходя из изложенного выше, важно отметить, что НД должна обеспечивать всемерное повышение качества ЛС, постоянно совершенствоваться с учетом достижений науки и техники, передового опыта и своевременно пересматриваться с учетом потребностей здравоохранения.

Список литературы:

1. Основные положения стандартизации здравоохранения (Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального Фонда обязательного медицинского страхования от 19.01.98 №12/2). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации и Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. 1998.
2. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». (Приложение утверждено Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2001 № 388). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2001.
3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II. М.: Гриф и К. 2013. 280 с.
4. Фармакопея США. Сборник стандартов // Фармакопейная статья «Окскарбазепин». США: Фармакопейная конвенция США. 2009. 3520 с.
5. Государственная фармакопея РФ XII издание. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. 2007. 696 с.

References:

1. The main provisions of the standardization of health (Annex to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal Mandatory Health Insurance Fund of 19.01.98 №12/2). M.: Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund. 1998.

2. Industry Standard OST 91500.05.001-00 «Standards of Quality of drugs. The main provisions». (Appendix approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2001 № 388). M.: Ministry of Health of the Russian Federation. 2001.
3. Guidelines for the examination of drugs. Tom II. M.: Grief and K. 2013. 280 p.
4. United States Pharmacopoeia. Collection of standards // The pharmacopeia article «Oxcarbazepine». USA: United States Pharmacopoeial Convention. 2009. 3520 p.
5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XII edition. M: Scientific Centre of Medical Products. 2007. 696 p.

© 2014, Фесенко А.Н., Хомутова Е.Г.

Разработка нормативной документации на зарубежные лекарственные средства в рамках процесса регистрации на территории Российской Федерации на примере лекарственного препарата Окскарбазепин

© 2014, Fesenko A.N., Khomutova E.G.

Development of regulatory documents on foreign drugs as part of the registration process on the territory of the Russian Federation by the example of drug Oxcarbazepine