

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2002

А. П. Арзамасцев, А. В. Титова, А. И. Лутцева, В. Л. Багирова

СОЗДАНИЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В РОССИИ

ММА им. И. М. Сеченова, ИГКЛС и Институт стандартизации НЦ ЭГКЛС МЗ РФ

До 90-х годов в нашей стране существовали регламентируемые взаимоотношения между заводами, изготавливающими вспомогательные вещества, субстанции и лекарственные препараты, и, как следствие этого, единые технологические регламенты и требования к качеству вспомогательных веществ и готовой продукции. Это, с одной стороны, позволяло осуществлять государственный контроль за качеством вспомогательных веществ предприятиями-изготовителями лекарственных препаратов, с другой стороны, сдерживало расширение номенклатуры вспомогательных веществ. Кроме того, существовало представление, согласно которому лекарственные препараты должны содержать минимальное количество вспомогательных веществ. Базовые научно-исследовательские институты, на которые была возложена экспертная оценка регламентов и нормативных документов, а также разработка лекарственных средств, также придерживались ограниченного количества наименований вспомогательных веществ.

После 1991 года часть заводов, изготавливающих вспомогательные вещества, оказалась за пределами России. Химические предприятия прекратили выпуск многих вспомогательных веществ из-за высокой себестоимости их производства. Образовавшийся вакуум в производстве лекарственных средств отечественными предприятиями начал активно заполняться зарубежными препаратами, содержащими вспомогательные вещества, в том числе ранее не применявшимися отечественной фармацевтической промышленностью. Более того, многие из отечественных производителей пошли по пути воспроизводства зарубежных лекарственных средств, что также потребовало восполнения рынка вспомогательных веществ.

В настоящее время единственным документом, в котором перечислены вспомогательные вещества, разрешенные при изготовлении лекарственных средств в России, является Государственный Реестр лекарственных средств [1]. Однако в него включены только те вспомогательные вещества, контроль качества которых осуществляется по фармакопейным статьям. Большая часть вспомогательных веществ не включена в Реестр, так как оценка их качества проводится только по ГОСТам, ОСТам или ТУ. В результате официальный перечень вспомогательных веществ незначителен и включает всего лишь 63 наименования. При этом

часть включенных в него веществ фактически не используется в производстве лекарственных препаратов.

В связи с вышеизложенным возникла необходимость пересмотра перечня вспомогательных веществ, разрешенных к применению при изготовлении лекарственных средств в России. При этом в создаваемый перечень вспомогательных веществ должен наиболее полно включать все вспомогательные вещества, которые используются при производстве отечественных и зарубежных лекарственных средств.

Одной из ключевых проблем на первом этапе создания указанного перечня является само определение понятия “вспомогательные вещества”. Долгое время считалось, что инертные вещества, используемые для изготовления лекарственных препаратов подходят под это определение. Однако появившиеся за последние 20 лет публикации свидетельствуют о том, что в ряде случаев вспомогательные вещества могут быть причиной возникновения у пациентов побочных реакций вплоть до смертельного исхода [2]. Поэтому в настоящее время принято определение вспомогательных веществ, в котором уже отсутствует указание об их инертности. Это нашло отражение в Отраслевом стандарте 91500.05.001–00 “Стандарты качества лекарственных средств”, согласно которому к вспомогательным веществам отнесены “вещества органической и неорганической природы, которые используют в процессе производства готовых лекарственных форм для придания им необходимых свойств”. Именно это определение было использовано в работе по подготовке национальной номенклатуры вспомогательных веществ.

Другой проблемой является методологический подход к формированию перечня вспомогательных веществ.

На первый взгляд, одним из наиболее простых способов создания такого перечня является анализ нормативных документов (далее НД) на лекарственные средства, обращающиеся на отечественном фармацевтическом рынке. Однако если учесть, что только в 2000 г на экспертизу в Институт стандартизации НЦ ЭГКЛС МЗ РФ поступило около 3200 НД и с каждым годом количество лекарственных средств, предлагаемых для регистрации, растет [3], совершенно очевидно, что анализ всех НД является трудоемкой задачей. Кроме того, в составе препаратов часто указывается торговое название вспомогательного вещества или их

композиций, что может вызвать соответствующие затруднения.

Другой возможностью создания указанного перечня вспомогательных веществ является исследование национальной номенклатуры других стран по зарубежным фармакопеям и другим доступным официальным документам.

Анализ зарубежных фармакопей показал, что только в [4] включен раздел “Pharmaceutical Ingredients”, в котором 349 вспомогательных веществ классифицированы по технологическим группам. Однако указанный перечень вспомогательных веществ не является исчерпывающим, в частности, в нем отсутствуют красители, которые представлены отдельно в Кодексе федерального регулирования США (21 CFR).

В Британскую фармакопею [5] включено 291 вспомогательное вещество, при этом статьи на них расположены в алфавитном порядке вместе с субстанциями.

В Европейской фармакопее 4 издания [6], в отличие от Британской фармакопей, в частных статьях отсутствует указание о назначении данного вещества и поэтому невозможно определить, какое вещество используется как субстанция, а какое – в качестве вспомогательного вещества.

Обращает на себя внимание и тот факт, что не все вспомогательные вещества включены в Британскую и Европейскую фармакопей. Так, наряду с красителями, не нашедшими отражения в Американской фармакопее, в них отсутствуют также пропелленты. Отсутствие самостоятельного перечня в указанных фармакопеях не позволяет выделить субстанции, которые могут быть использованы в качестве вспомогательных веществ (натрия тиосульфат, кислота аскорбиновая и др.).

В настоящее время на основе анализа зарубежных фармакопей и Государственного Реестра лекарственных средств России Институтом государственного контроля лекарственных средств и Фармакопейным комитетом МЗ РФ подготовлен перечень вспомогательных веществ, насчитывающий 520 наименований. При этом в него не включены композиции вспомогательных веществ.

Однако, как показала проведенная нами работа, на этом этапе имеются две особенности формирования перечня вспомогательных веществ, используемых в России.

С одной стороны, созданный только на основании анализа зарубежных фармакопей и Реестра, перечень не является полным. Как было отмечено ранее, в Государственный Реестр лекарственных средств включены не все вспомогательные вещества, используемые при изготовлении лекарственных препаратов в России. Поэтому для окончательного формирования перечня необходимо использовать информацию, полученную от фармацевтических предприятий страны, о вспомогательных веществах, используемых ими при изготовлении лекарственных препаратов.

С другой стороны, при подготовке перечня вспомогательных веществ, надо учитывать действующий перечень пищевых добавок, разрешенных к применению

в стране. В России создалась парадоксальная ситуация с применением некоторых вспомогательных веществ, в частности красителей. Так, тартразин используется в России в качестве пищевой добавки даже для продуктов, предназначенных для детей, но запрещен к применению в качестве вспомогательного вещества для производства лекарств. Другой краситель, тропеолин 0, широко используемый в России для окрашивания лекарственных препаратов, не разрешен к применению в качестве пищевой добавки в России и не включен в перечень пищевых добавок или вспомогательных веществ других стран. Очевидно, что в процессе работы над созданием национальной номенклатуры вспомогательных веществ указанные противоречия должны быть устранены.

Третья проблема, связанная с работой над перечнем вспомогательных веществ, – разработка структуры документа. На первый взгляд, казалось бы, что вещества можно сгруппировать по способу применения, как это, например, сделано в [4]. Однако одно и то же соединение может выполнять разные технологические функции, иногда противоположные. Например, крахмал в сухом виде является разрыхлителем, а при введении его в состав препарата в виде клейстера выполняет функцию связующего компонента. Многие антиокислители являются одновременно консервантами. Закладывать в основу построения перечня информацию о технологических назначениях вспомогательных веществ, на наш взгляд, не рационально. Данная информация представляет интерес только для разработчиков лекарственных средств и не позволяет достигнуть основной цели создания указанного документа, а именно — обеспечения безопасности применения лекарственных препаратов. Для достижения указанной цели вспомогательные вещества целесообразно расположить в перечне по наименованиям в алфавитном порядке с указанием суточной нормы и включить в него информацию об ограничении применения вспомогательных веществ по каким-либо причинам, в частности, допустимые нормы.

Предлагаемая форма перечня вспомогательных веществ позволит, с одной стороны, провести ревизию имеющихся лекарственных средств в отношении их качественного и количественного состава, что, в свою очередь, обеспечит безопасность применения лекарств, с другой стороны, расширит круг вспомогательных веществ и даст возможность создать лекарственные формы с новыми свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный Реестр лекарственных средств, Москва (2001).
2. M. Weiner, *Adverse reactions to drug formulation agents: handbook of excipients*, New York and Basel (1989).
3. О. Г. Аксенова, В. Л. Багирова, А. П. Дрожжин и др., *Ведомости ИЦ ЭКЛС*, № 1, Москва (2001), сс. 42 – 46.
4. USP-24 NF-19 US-Pharmacop.
5. *Британская Фармакопея*, British Pharmacop (2001).
6. *Европейская Фармакопея*, 4 изд. Еигор.

Поступила 26.02.02