



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek – EAES

Вопросы подготовки нормативной документации по качеству лекарственных средств

Е. Л. Ковалева
зам.директора ЦЭК ГЛС ФГБУ НЦЭСМП
Минздрава России,
Май 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



В рамках моего доклада мы рассмотрим следующие вопросы, касающиеся



**наименования компонентов в составе ЛП,
отображения состава ЛП ,
указания содержания действующего вещества,
разделения на действующие вещества и вспомогательные
вещества,
наименования лекарственной формы.**



Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (*Решение Совета ЕЭК № 78 от 3.11.2016г*) и Руководству по составлению нормативной документации по качеству лекарственного препарата (*Решение Коллегии ЕЭК № 151 от 07.09.2018г*), состав лекарственных препаратов приводят в соответствии с разделом *3.2.P.1 модуля 3 «Качество» ОТД* в виде указания качественного и количественного состава АФС и вспомогательных веществ со ссылками на фармакопеи или на документы, регламентирующие их качество.



В Разделе **3.2.P.1** модуля 3 «*Качество*» ОТД подробно указано, как должны приводиться названия действующих и вспомогательных веществ в составе ЛП:

МНН (или модифицированное МНН)

при отсутствии МНН

Общепринятое (группировочное)
наименование

при отсутствии группировочного

Химическое наименование (IUPAC)

при отсутствии химического

Источник и способ получения



В «Требованиях к Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристики лекарственных препаратов для медицинского применения» (Решение №88 Совета ЕЭК от 03.11.2016г.) в разделе 2. «Качественный и количественный состав» указано, что для действующего вещества приводится :

МНН



(при его отсутствии)

Наименование, указанное в Фармакопее Союза



(при отсутствии)

**Общепринятое, химическое или группировочное
наименование действующего вещества
(приоритеты не установлены!)**

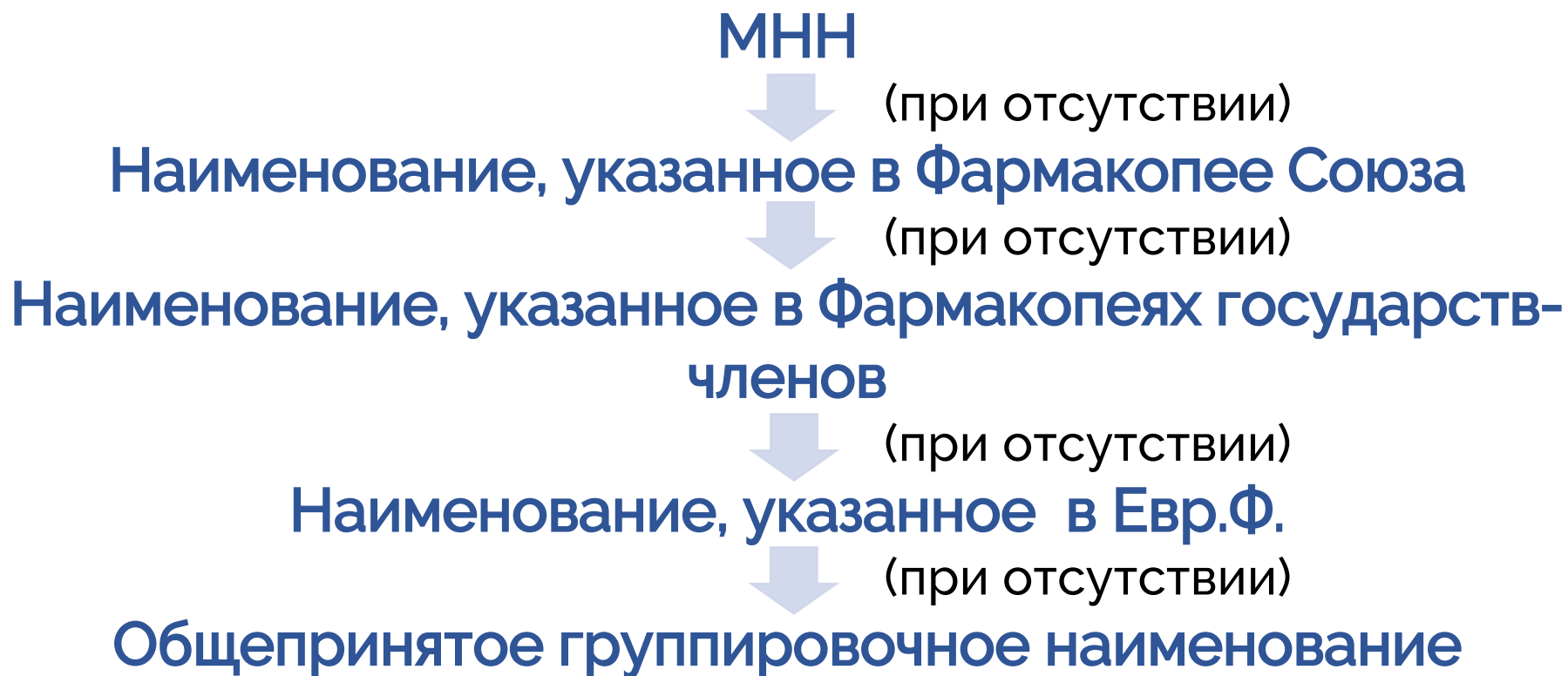


(при отсутствии)

Точное научное обозначение



В Разделе 6. Фармацевтические свойства в пункте 6.1. «Перечень вспомогательных веществ» указано, что для вспомогательных веществ следует приводить:





Таким образом, принципы указания наименований компонентов различаются в разных документах.

Понятия «**общепринятое**» и «**группировочное**» могут объединяться или же рассматриваться как разные наименования.

Эксперты по качеству ЛС ориентируются на Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, они изложены более логично и соответствуют национальным подходам.



Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (*Решение Совета ЕЭК № 78 от 3.11.2016г*) в составе ЛП для АФС указывается **общее количество** и приводится **пересчет на активную часть молекулы**.

В отношении ЛП, содержащих АФС, впервые регистрируемую в составе ЛП в каком-либо государстве-члене, содержание такой АФС, если она является **солью** или **гидратом**, необходимо выразить **по массе активной части молекулы**.

Во всех последующих регистрируемых ЛП с данной АФС подход должен быть аналогичным.



Для уже зарегистрированных ЛП ситуация может быть разной:

1.1. Содержание действующего вещества не всегда приводится на активную часть молекулы (соль, гидрат).
Есть исключения: $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (так принято в БФ, ЕФ, ФСША)





1.2. Лекарственные препараты, которые были включены еще в ГФ X, например, такие, как:

- ✓ Викасол (тригидрат),
- ✓ Анальгин (моногидрат),
- ✓ Фурадонин (моногидрат).

В ГФ X указывается дозировка ЛП и она приведена в расчете на гидратную форму.





Анальгин: МНН - метамизол натрия.

В Евр.Фарм. монография называется Метамизол натрия моногидрат.

В ГФХ дозировка 0,5 г относится к моногидрату, однако часть производителей расчет ведет на безводную часть, при этом дозировка заявляется прежней 0,5 г.

При указании в составе только «метамизол натрия» не очевидно, к чему заявитель относит содержание действующего вещества (к моногидрату или безводной молекуле).

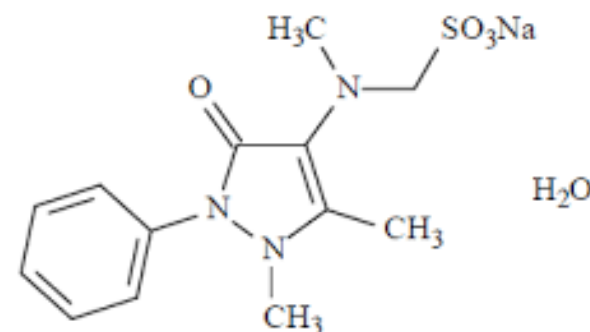
АНАЛЬГИН
Метамизол натрия

раствор для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг/мл

Состав
Активное вещество:
метамизол натрия (анальгин) - 500 мг
вспомогательные вещества:
вода для инъекций - до 1 мл

ОРИЛЬНО • ВНУТРИВЕННО • ВНУТРИМЫШЕЧНО

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 5 до 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Применять по назначению врача





2. Способы выражения на активную часть молекулы по-разному интерпретируется в FDA, EMA.

2.1. Первоначально ЛП с действующим веществом «тенофовира дизопроксила фумарат» был зарегистрирован в РФ с дозировкой (300мг), рассчитанной на всю молекулу, однако в ЕС для этого действующего вещества расчет ведется на «тенофовира дизопроксил» (300мг в пересчете равны 245 мг).

Поскольку в настоящее время приоритет в EAES отдается Евр.фармакопее и нормативным документам ЕС, то решено для данного вещества приводить дозировку на «тенофовира дизопроксил».





2.2. Пример с известным соединением **дексаметазона натрия фосфат**.

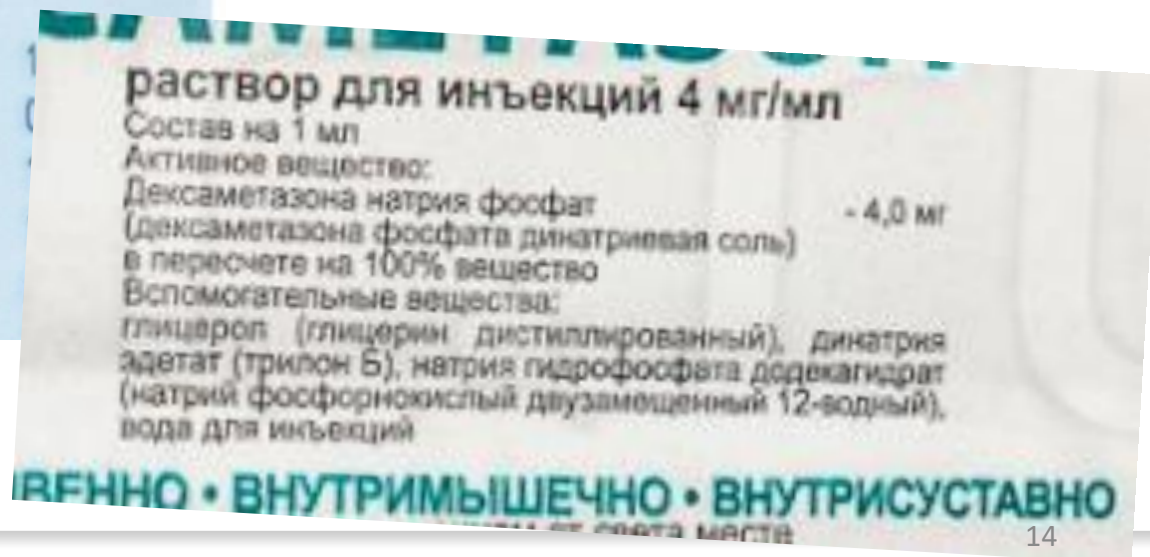
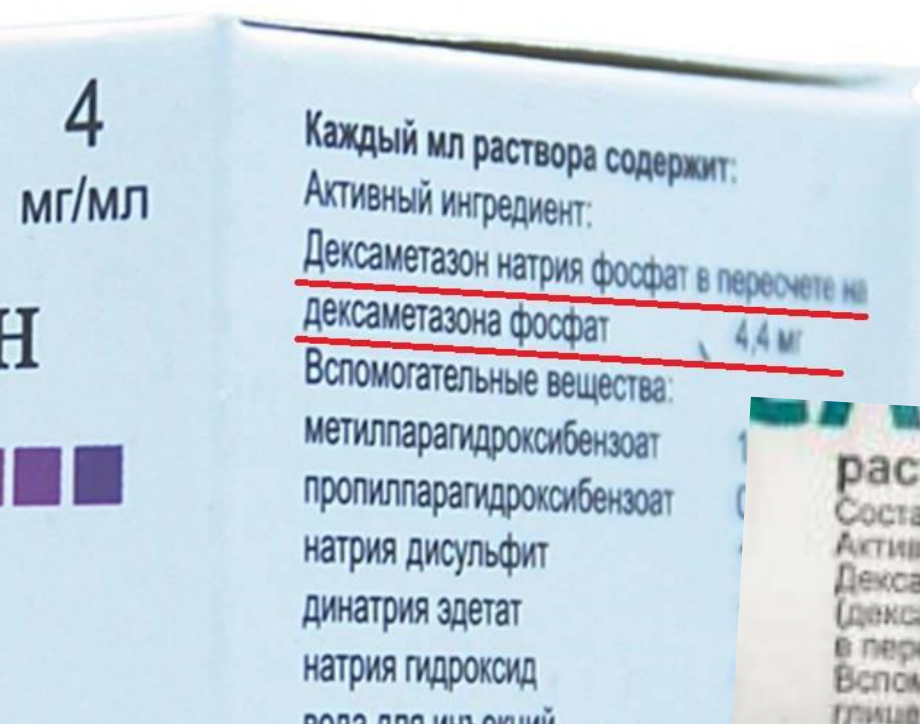
ЛП в лекарственной форме «раствор для инъекций»

Согласно материалам регистрационного досье ЛП содержит **4 мг дексаметазона натрия фосфата** и его дозировка приведена в расчете на **дексаметазона натрия фосфат**, тогда как у всех остальных зарегистрированных ЛП в РФ (14), а также в FDA, ВОЗ, дозировка **4 мг** приведена для **дексаметазона фосфата**. Соответственно **дексаметазона натрия фосфата** в препаратах содержится около **4,37 мг**.

В ЛП производителя содержится меньше действующего вещества (примерно на 9 %), чем во всех остальных зарегистрированных ЛП в РФ.



Брит. Фарм., ФСША также ведут расчет на дексаметазон фосфат в растворе для инъекций.





Аналогичная ситуация возникла с ЛП в лекарственной форме «глазные капли»:

В соответствии с монографиями «*Dexamethasone Sodium Phosphate Ophthalmic Solution*» ФСША, «*Dexamethasone Sodium Phosphate Eye Drops, Solution*» Британской Ф. дозировка (концентрация) **0,1 %** должна соответствовать **дексаметазону фосфату**, тогда как заявитель расчет ведет на **дексаметазон натрия фосфат** и соответственно содержание действующего вещества при одинаковой с другими препаратами заявленной **0,1 %** концентрации **будет снижено.**

Раствор с **0,1 %** количеством дексаметазона фосфата будет содержать **0,13 %** дексаметазона натрия фосфата.





Отличие состава выпускаемого ЛП от состава закладываемых компонентов



Лекарственный препарат **Аспаркам** в лекарственной форме «раствор для инфузий». Одна из технологий его получения предусматривает использование :

- Калия гидроксида
- Магния оксида
- L-аспарагиновой кислоты

для получения солей **Калия L-аспарагината** и **Магния L-аспарагината**.

Понятно, что ни в Инструкции по применению, ни на упаковке, такой «состав» не приводится.





В этих случаях мы рекомендуем в нормативной документации указать **состав готового ЛП** и либо в Примечании к Составу, либо со ссылкой «получение по прописи» **привести все закладываемые ингредиенты**, для которых уже указываются соответствующие стандарты качества.

В данном случае активная фармацевтическая субстанция **не выделена** и нет документа, регламентирующего ее качество. *Мы можем указать только документы, регламентирующие качество исходных ингредиентов.*



Отличие состава выпускаемого ЛП от состава закладываемых компонентов



Аналогичная ситуация с ЛП в лекарственной форме «раствор для инъекций» с МНН «метотрексат», где действующим веществом является **натриевая соль метотрексата**:

Закладываемые компоненты :

- Метотрексат
- Натрия хлорид
- Натрия гидроксид
- Вода для инъекций



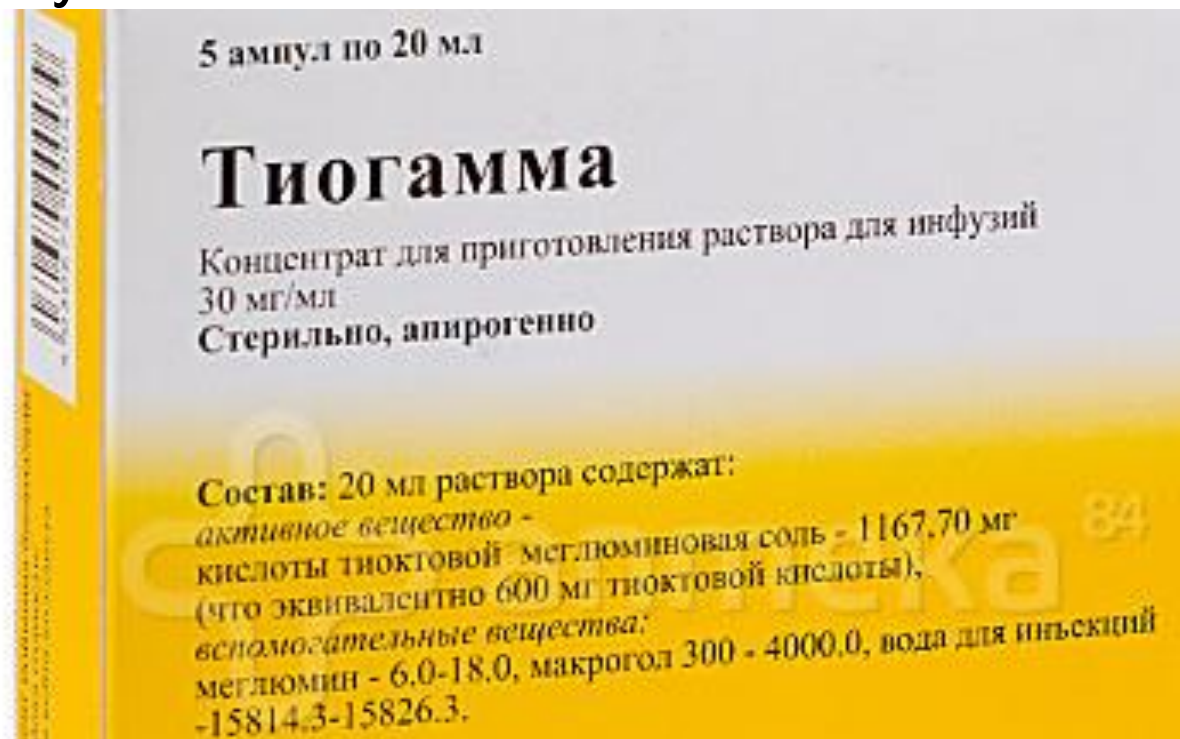


Отличие состава выпускаемого ЛП от состава закладываемых компонентов



ЛП в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» с МНН **«ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА»**, который содержит меглюминовую соль тиоктовой кислоты, а фактически для получения препарата используется:

- тиоктовая кислота
- меглюмин





1. В составе лекарственного препарата используется **премикс**, содержащий активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества.

Причем одно вспомогательное вещество добавляется при получении препарата дополнительно к его содержанию в премиксе.

Наше видение, что в составе нормативной документации должны быть отражены все входящие ингредиенты с указанием их количеств, а в примечании можно привести информацию о составе премикса.



2. Такая же ситуация с гранулятами, таблеточной массой и пр.

Пример: Аспаркам таблетки.

В составе заявляется:

Аспаркам

Кальция стеарат

Далее приводится состав таблеточной массы:

Магния аспарагинат

Калия аспарагинат

Крахмал картофельный

Тальк

Очевидно, что в Инструкцию по применению следует переносить конкретный состав всех компонентов, без указания состава по закладке.

таблеточная масса 0,495 г
до массы таблетки 0,5 г





3. Таблетки для рассасывания, в составе указана субстанция - раствор (содержит 20 г антибиотика в 95% спирте до 1л). Фактически был заявлен Состав на таблетку, в котором указаны **75 мг субстанции-раствора**. При этом согласно схеме получения ЛП этанол испаряется и остается только действующее вещество.

Состав должен быть отражен следующим образом:

МНН Антибиотика

1,5 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат

Сахароза

Натрия сахаринат

Масса таблетки

Примечание: для получения ЛП используется субстанция-раствор 75,00 мг (НД фирмы), содержащая 1,5 мг *антибиотика* (указать наименование действующего вещества) и 73,5 мг этанола 95%, этанол удаляется в процессе получения.





Нужно отметить, что для ЛП, представляющих собой **моноклональные антитела**, зачастую фармацевтическая субстанция - это раствор, содержащий моноклональные антитела и вспомогательные вещества, причем в составе ЛП могут добавляться количества уже имеющихся вспомогательных веществ.

В Примечании к Составу было бы целесообразно это отражать, поскольку в противном случае воспринимается это так, как будто есть чистая выделенная АФС моноклональных антител.





Значительное количество ЛП животного происхождения не имеют выделенную фармацевтическую субстанцию, так как получены в результате непрерывного технологического процесса. Если для ЛП растительного происхождения определены правила указания состава в различных случаях (стандартизованные, квантифицированные и др.), то для ЛП животного происхождения таких правил пока нет. В РФ традиционно отмечали в Преамбуле в НД, как и из чего получен ЛП



1. Например, для препарата «Тималин» указывается, что ЛП представляет собой **10 мг комплекса полипептидных фракций**, выделенных из зубных желез крупного рогатого скота в возрасте до 1-го года, содержащий в качестве стабилизатора глицин 20 мг.

В Инструкции состав приведен в следующем виде:

1 флакон содержит:

Действующее вещество:

Тимуса экстракт¹ – 10 мг

Вспомогательное вещество:

глицин – 20 мг

¹Получен из зубных желез КРС
в возрасте до 1-го года





Указать в НД документ, который регламентирует качество комплекса полипептидных фракций, мы не можем, хотя в Руководстве по составлению НД по качеству ЛП отмечается, что должны быть приведены ссылки на нормативные документы, что возможно:

- либо при указании источника сырья, из которого получен действующий компонент,*
- либо требовать изменения технологического процесса для выделения АФС.*





2. **Церебролизат** - ЛП, который получают в процессе ферментативного гидролиза мозга КРС с добавлением фенола и содержащий воду. Это непрерывный технологический процесс, поэтому состав может быть указан как:

1 мл препарата содержит
Гидролизат мозга КРС- 1мл
Фенол (ЕФ) - 3мг

Документ, регламентирующий качество гидролизата, отсутствует, поэтому в Примечании к Составу рекомендуется указать, что **лекарственный препарат получен в результате непрерывного технологического процесса из головного мозга крупного рогатого скота (ГОСТ 16677-71)**





Руководство по качеству лекарственных растительных препаратов *(Рекомендация Коллегии ЕЭК № 6 от 10 мая 2018г.)*

В зависимости от **способа производства** все растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) подразделяются на **3** вида:

стандартизованные

квантифицированные
(приведенные)

остальные



От вида растительной фармацевтической субстанции будет зависеть указание ее содержания в показателе «Состав».

1. Стандартизованные – доведенные до заданного содержания компонентов с известной терапевтической активностью в рамках критериев приемлемости (допустимых пределах). Стандартизация достигается добавлением к растительной фармацевтической субстанции (препарату на основе лекарственного растительного сырья) вспомогательных веществ или смешиванием серий растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья).



Количество растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) указывается в виде диапазона, соответствующего заданному количеству компонентов с известной терапевтической активностью.

Например:

Действующее вещество

Наименование

Sennae folium

(Сенны листья)

Количество

415 - 500 мг,

что соответствует 12,5 мг
гидроксиантраценовых
гликозидов в пересчете на
сеннозид В.





2. **Квантифицированные (приведенные)** растительные фармацевтические субстанции – доведенные до определенного диапазона содержания компонентов (активных маркеров). Такое доведение достигается исключительно смешиванием разных серий лекарственного растительного сырья и (или) препаратов на основе лекарственного растительного сырья.





Количество растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) указывается в виде отдельного точного значения, а количество маркеров – в виде диапазона.

Например:

Действующее вещество

Наименование
Salicis cortex
(Ивы кора)

Количество

4 г,
что соответствует 40 - 48 мг
суммы фенольных гликозидов
в пересчете на салицин.



3. **Остальные** растительные фармацевтический субстанции – растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья), для которых ни компоненты с известной терапевтической активностью, ни активные маркеры не установлены.





В остальных случаях количество растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) указывается в виде точного значения.

Например:

Наименование
Althaeae officinalis radix
(Алтея лекарственного
корни)

Количество
50 г.



Вводится определение понятий

Коэффициент экстракции лекарственного средства (КЭЛ)

– отношение между количеством лекарственного растительного сырья, использованного для производства растительной фармацевтической субстанции, и количеством полученной растительной фармацевтической субстанции, которое выражается записью в виде числа (фактического диапазона), в котором число, указываемое перед двоеточием, означает относительное количество растительного сырья, а число, указываемое после двоеточия, – относительное количество полученного растительного продукта.



Отношение лекарственного растительного сырья к нативному продукту на основе лекарственного растительного сырья (КЭЛ истинный) (ratio of herbal substance to genuine herbal preparation (DER genuine))

– отношение количества лекарственного растительного сырья к количеству получаемого нативного препарата на основе лекарственного растительного сырья. Например, Валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт сухой ((4-7):1).

Число (выражаемое в виде фактического диапазона), указываемое перед двоеточием, означает относительное количество лекарственного растительного сырья, а число, указываемое после двоеточия, - относительное количество полученного нативного препарата на основе лекарственного растительного сырья.



В показателе «Состав» для растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), получаемых методом экстрагирования лекарственного растительного сырья, указывается агрегатное состояние экстракта, а также вид и концентрация растворителя, а также:



- 1. Для стандартизованных экстрактов**
– эквивалентное количество лекарственного растительного сырья (x - y) или соотношение лекарственного растительного сырья к нативному продукту на основе лекарственного растительного сырья (КЭЛ или КЭЛ истинный) ((a - b) : 1).



При этом количество нативного продукта на основе лекарственного растительного сырья допускается указывать в виде диапазона, соответствующего определенному количеству компонентов с известной терапевтической активностью.

Например:

Действующее вещество

Наименование

Sennae folium

(Сенны листья)

Сухой – экстракт

(экстрагент - этанол 60% (об/об))

(эквивалентно (x - y)

листьев сенны)

Количество

50 - 65 г,

что соответствует 12,5 мг

гидроксиантраценовых

гликозидов в пересчете

на сеннозид В.



2. Для **квантифицированных (приведенных)** – экстрактов эквивалентное количество лекарственного растительного сырья ($x - y$) или отношение лекарственного растительного сырья к нативному продукту на основе лекарственного растительного сырья (КЭЛ или КЭЛ истинный) $((a - b): 1)$.

При этом количество нативного продукта на основе лекарственного растительного сырья должно быть указано точным значением, а содержание квантифицированного (приведенного) лекарственного растительного сырья может быть дано в виде диапазона.



Например,

Действующее вещество

Наименование

Ginkgo biloba folia

(Гинкго двулопастного листа)

Сухой экстракт

(экстрагент –

ацетон 60% (об/об))

(эквивалентно (x - y) листьев
гинкго двулопастного)

Количество

60 мг,

что соответствует

13,2 - 16,2 мг

флавоноидов

(в пересчете на

флавоновые гликозиды);

1,68 - 2,04 мг

гинкголидов А, В и С и

1,56 - 1,92 мг

билобалида;





3. Для остальных экстрактов - эквивалентное количество лекарственного растительного сырья (x - y) или отношение лекарственного растительного сырья к нативному продукту на основе лекарственного растительного сырья (КЭЛ или КЭЛ истинный) ((a - b) : 1). При этом количество нативного продукта на основе лекарственного растительного сырья должно быть указано точным значением.

Например,

Действующее вещество

Наименование

Althaeae officinalis radix

(Алтея лекарственного корни)

Сухой экстракт

(экстрагент - этанол 60% (об/об))

(эквивалентно (x - y) корней алтея лекарственного)

Количество

125 мг





*Особенно сложным оказывается вопрос, когда
компоненты имеют растительное происхождение:*

1. ЛП «Корвалол» имеет сходный состав действующих веществ с «Валокордином», но в Валокордине мятное масло вынесено во вспомогательные вещества. И у одного из российских производителей возникло желание выпускать Корвалол, в котором масло мяты перечной также будет указано во вспомогательных веществах.

Корвалол , капли для приема внутрь

Действующие вещества:

Мяты перечной листьев масло

Фенобарбитал

Этилбромизовалерианат





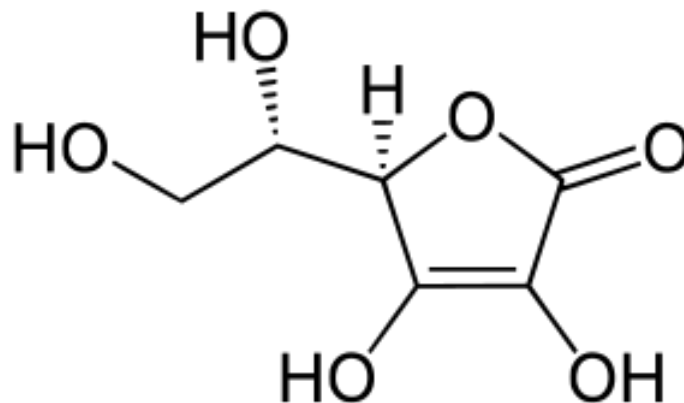
2. Наличие в составе вспомогательных веществ ЛП компонентов растительного происхождения: экстрактов, масел требует обоснования их функционального назначения. Нередко в описании разработки ЛП эти компоненты приводятся как обладающие фармакологическим действием, но как только в запросе появляется замечание о необходимости их идентификации и количественного определения заявитель меняет свое обоснование и начинает доказывать, что это ВВ «для придания вкусовых и цветовых характеристик».

Это не единичный случай.



3. Ряд веществ, действительно, могут выполнять в составе ЛП как **фармакологическое действие**, так и **иное, обуславливающее его функциональный эффект** как **вспомогательного вещества**.

Яркий пример **аскорбиновой кислоты**, которая может использоваться как антиоксидант в ЛП, уже не будучи витамином, поскольку имеет существенно меньшее содержание в лекарственном препарате.





4. Другой пример, когда, наоборот, вещество, оказывающее фармакологическое действие («лидокаин»), заявляют как *вспомогательное вещество*. Согласно Приказу Минздрава РФ № 429 от 29.06.2016, п.11.9б:

«если фармакологическая активность фармацевтической субстанции напрямую не обуславливает фармакологический эффект ЛП, а является вспомогательной (например, снижает побочное действие препарата), то наименование такой фармацевтической субстанции указывается в конце группировочного наименования в квадратных скобках вне зависимости от алфавитного порядка», то есть его относят к действующим веществам, например:

толперизон + [лидокаин]





При регистрации лекарственных препаратов по процедуре **ЕАЭС** наименование лекарственной формы следует указывать в соответствии с *Решением №76 Совета ЕЭК от 3.11.2016г.*

Поскольку в РФ при приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза представляется НД на ЛП, ранее утвержденная по национальной процедуре, то возникают некоторые коллизии, касающиеся наименования ЛФ.

1. Многие лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, фактически не относятся к лекарственной форме «сироп», а являются растворами для приема внутрь.





В ОФС.1.4.1.0012.15 «Сиропы» внесены уточнения:
«Сиропы – жидкая лекарственная форма в виде водного раствора вязкой консистенции со сладким вкусом, содержащего в качестве сиропообразующей субстанции сахарозу или заменители сахарозы - многоатомный циклический спирт сорбитол или смесь глюкозы с фруктозой и сахарозой, в концентрации не менее 45 %».





В предыдущей редакции статьи уже было указано:

«Для предотвращения кристаллизации сиропообразующего компонента и корректировки других показателей, в сиропы могут быть введены различные вспомогательные вещества: полиспирты, в том числе глицерол, поверхностно-активные вещества и другие, разрешенные для приема внутрь».

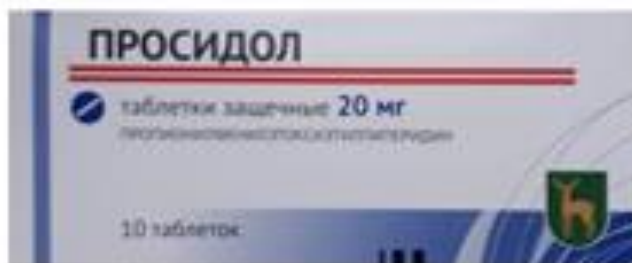
Таким образом, глицерол не относится к сиропообразующим веществам.

Особенности включения показателей качества в том и другом случае, возможно, не критичны, но наименование лекарственной формы должно быть определено корректно.



2. Лекарственный препарат в лекарственной форме «таблетки защечные» (*действующее вещество: пропионилфенилэтоксиэтил*).

Согласно инструкции по медицинскому применению, таблетку помещают под язык или между губой и десной, соответственно наименование лекарственной формы должно быть изменено на **«таблетки подъязычные»**.





Другой пример: препарат с МНН «пеметрексед» в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления раствора для инфузий», тогда как согласно инструкции по медицинскому применению, информации, размещенной на сайтах Европейского медицинского агентства по лекарственным препаратам (EMA) и *Приказом № 538Н от 27 июля 2016 года* «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» лекарственная форма должна быть «лиофилизат **для приготовления концентрата** для приготовления раствора для инфузий».





3. В РФ лекарственный препарат был зарегистрирован в лекарственной форме «гель стоматологический».

Согласно Инструкции по медицинскому применению его наносят и втирают в воспаленный участок десны ребенка.

ЛФ «Гель стоматологический» определена как гель, «предназначенный для 3-х и более путей введения: периодонтальный, нанесение на зубы, нанесение на десны, нанесение на слизистую оболочку полости рта и пр.».

В данном примере лекарственный препарат не подходит под присвоенную ему лекарственную форму. *Это может быть скорее «гель зубной» или «гель для нанесения на десны».*

В этом примере есть еще один момент. В маркировке лекарственного препарата следует указывать способ применения (путь введения, способ введения) и для лекарственной формы «гель стоматологический» их должно быть не менее трех.



4. Лекарственный препарат представляет собой раствор для наружного применения, действующим веществом является этанол.

В наименование лекарственной формы заявитель включает указание **«СПИРТОВОЙ»**, что неверно, поскольку спирт является не вспомогательным веществом, например, растворителем, а действующим веществом.



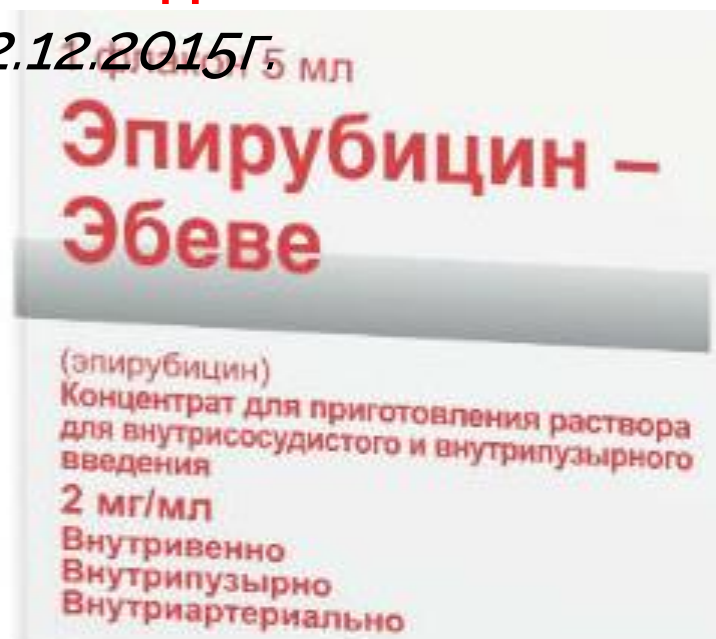


5. ЛП вводится внутривенно, внутриартериально и внутривенно. Заявитель указывает лекарственную форму как **«концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения»**.

В *Решении № 172 Коллегии ЕЭК от 22.12.2015г.*

указывается, что внутрисосудистое введение включает: внутривенное, внутриартериальное и внутрикоронарное, поэтому в данном случае лекарственная форма должна быть указана как

«концентрат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривенного и внутривенного введения».





Остаточные органические растворители.

Холостой раствор.

5,0 мл ДМСО переносят в вials типа “HeadSpace” и герметизируют. *Нам же медкнижку ее не показывали. «Спина у всех»- формулировка ну очень расплывчатая. Что помню – Анна на конференции.*

Испытуемый раствор.

Около 1000 мг (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляют 5 мл ДМСО и тщательно перемешивают. Доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения