

Ковалева Е.Л.

Органические примеси в новых и воспроизведенных лекарственных средствах

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Одна из важнейших составляющих качества лекарственных средств (ЛС) – их чистота. Контроль чистоты предусматривает, помимо прочего, оценку органических примесей.

Цель работы – сравнительный анализ требований Фармакопеи ЕАЭС, нормативно-правовых актов (НПА) ЕАЭС, Государственной фармакопеи Российской Федерации (далее – ГФ РФ) XIV издания и ведущих зарубежных фармакопей (Фармакопеи США (USP), Европейской (Ph. Eur.) и Британской (BP) к контролю органических примесей в лекарственных средствах.

В исследовании использованы методы сравнительного информационно-аналитического анализа.

Методологические подходы к контролю примесей имеют особенности для установления нормативных требований в оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратах (ЛП). Для установления нормы по примесям в новых ЛП следует исходить из средних значений содержания, полученных для всех серий (на этапах разработки, для клинических исследований, опытно-промышленные серии и промышленные серии) с учетом величины стандартного отклонения, возможности увеличения количества примеси при хранении образцов и при производстве ЛП [1]. Однако уровни идентификации и квалификации примесей установлены общими требованиями [2–5]. Оценка допустимого содержания родственных примесей в активных фармацевтических субстанциях и ЛП основана на максимальной суточной дозе действующего вещества. Этот международный подход принят в настоящее время в ГФ РФ и НПА ЕАЭС.

Вопросы контроля органических примесей в воспроизведенных лекарственных средствах требуют дальнейшего анализа. В ведущих зарубежных фармакопеях нередко качественный профиль примесей и пределы содержания одинаковых примесей различаются. Сопоставление профиля примесей лекарственного средства, описанного в нескольких фармакопеях, может быть затруднительно, так как в Ph. Eur. и USP буквенные обозначения и химические названия одной и той же идентифицированной примеси нередко различаются, а в монографии USP не включены структурные формулы примесей. В Фармакопее ЕАЭС [6] еще не введены частные фармакопейные статьи, поэтому приходится ориентироваться на Ph. Eur., USP, BP [2, 4, 5, 7]. В Ph. Eur. монографии на ЛП только начали включать. USP предусматривает возможность гибкого подхода к нормированию примесей в лекарственных средствах, и эта стратегия кажется предпочтительной, однако Государственная фармакопея Республики Беларусь и Государственная фармакопея Республики Казахстан основываются на Ph. Eur., определенной в качестве основной фармакопеи в ЕАЭС. Ph. Eur. при контроле органических примесей нередко использует стандартные образцы, включающие несколько идентифицированных примесей, что определяет необходимость работы только со стандартными образцами Ph. Eur. при использовании методик Ph. Eur.

Было показано, что особую группу препаратов составляют комбинированные ЛП, в составе которых может быть до 8 действующих веществ. Ни одна фармакопея не регламентирует, должны ли контролироваться все примеси каждого из действующих веществ в многокомпонентных ЛП, когда их число равно или превышает 4. Для двух- и трехкомпонентных препаратов при невозможности отнесения неидентифицированных

примесей к тому или другому действующему веществу подходы ГФ РФ, USP и Ph. Eur. также различаются.

Все регламентируемые требования контроля органических примесей не распространяются на полусинтетические лекарственные средства и лекарственные средства, полученные способом ферментации. К этой группе относятся антибиотики, которые, как правило, являются жизненно необходимыми лекарственными средствами. В ГФ РФ и USP общие правила регламентации примесей для них отсутствуют, тогда как в Европейском агентстве по лекарственным средствам в 2012 г. утверждено руководство, устанавливающее подходы к антибиотикам в части пределов для органических примесей. При пересмотре монографий и включении новых лекарственных средств Ph. Eur. старается выдерживать требования данного руководства.

Таким образом, несмотря на утверждение нового НПА [2] остается еще много вопросов по регламентации органических примесей в воспроизведенных и комбинированных ЛП, антибиотиках.

Список источников

1. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «О Руководстве по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата». <https://docs.cntd.ru/document/551086559>

2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf>

3. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_428415/

4. European Pharmacopoeia. 10th ed.

5. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38.

6. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Ч. 1. М., 2020. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100

7. British Pharmacopoeia, 2022.