

Мария БОРЗОВА, юридическая фирма «Трубор»

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-20-28

Защищенные лекарственные формы:

ИНОСТРАННЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ РЕГУЛИРОВАНИЯ В РОССИИ

Защищенные лекарственные формы являются инновационным решением для снижения возможности употребления опиоидных обезболивающих препаратов в целях, не связанных с лечением и (или) купированием болевого синдрома. На сегодняшний день регуляторные органы отдельных стран рассматривают развитие применения защищенных лекарственных форм в качестве одного из приоритетных направлений национальных стратегий по совершенствованию законодательства об обращении обезболивающих лекарственных средств. Перечень ЗЛФ в развитых правовых системах остается открытым, а различные страны в различной степени детализируют применимые нормы права.

ОПРЕДЕЛИМСЯ С ТЕРМИНОЛОГИЕЙ

Защищенные лекарственные формы (в США чаще встречается термин «*abuse-deterrent formulations*», в Канаде – термин «*tamper-resistant formulations*») используются для того, чтобы снизить возможность употребления опиоидных обезболивающих в целях, не связанных с лечением и купированием болевого синдрома.

Защищенные лекарственные формы (далее – ЗЛФ) были разработаны в качестве одного из методов борьбы с распространением наркотической зависимости среди населения и предотвращения злоупотреблений, когда рецептурные опиоидные препараты, назначаемые по решению врача для перорального приема, с помощью физических или химических манипуляций превращаются в наркотик.

В международной практике ЗЛФ классифицируют по видам

защитных характеристик. ЗЛФ могут устанавливать физические и химические барьеры, препятствующие размельчению препарата; содержать антагонисты опиоидных рецепторов, нивелирующие эффект эйфории; использовать технологии, активирующие действующее

Ключевые слова:

лекарственные препараты, защищенные лекарственные формы, защищенные технологии, иностранный опыт, обезболивающие препараты

вещество только в желудочно-кишечном тракте при приеме препарата в соответствии с назначением; содержать аверсивные агенты, раздражающие рецепторы при попытке использовать препарат вне показаний к применению и т.д. Однако перечень ЗЛФ остается открытым, т.к. развитие инноваций в данной области имеет существенный потенциал.

SUMMARY

Keywords: *medications, protected dosage forms, protected technologies, foreign experience, pain medications*

Protected dosage forms are an innovative solution to reduce the possibility of using opioid pain medications for purposes not related to treatment and/or management of pain. Today, the regulatory authorities of some countries are considering the development of the use of protected dosage forms as one of the priority areas of national strategies to improve the legislation on the management of pain medications. The list of PDF in the developed law enforcement systems remains open, and various countries detail the applicable rules of law in varying degrees.

Maria BORZOVA, Trubor Law Firm.

PROTECTED DOSAGE FORMS: FOREIGN EXPERIENCE AND PROSPECTS FOR INTRODUCING REGULATION IN RUSSIA

ОПЫТ США

Предыстория введения специального регулирования в США

Принимая во внимание необходимость обеспечения баланса между борьбой с наркотической зависимостью и нуждами пациентов, испытывающих хронические боли, США разработали специализированный подход к препаратам, выпускаемым в ЗЛФ (*abuse-deterrent formulations*). Документы Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) указывают, что термин «*abuse-deterrent*» является более предпочтительным по отношению к «*tamper-resistance*», т.к. последний зачастую используется в отношении требований к упаковке некоторых препаратов, медицинских изделий и косметических продуктов [1].

В 2013 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США опубликовало проект Руководства для отрасли: «Защищенные лекарственные формы опиоидов – оценка и маркировка». В 2015 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило Руководство для отрасли: «Защищенные лекарственные формы опиоидов – оценка и маркировка» (*Guidance for Industry: Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling*), которое определяет основные виды ЗЛФ опиоидных анальгетиков, особенности исследований и тестов ЗЛФ, а также особенности маркировки (далее – Руководство в отношении ЗЛФ).

21 ноября 2017 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило Руководство для отрасли: «Общие принципы оценки ЗЛФ для твердых принимаемых перорально воспроизведенных опиоидных препаратов» (*Guidance General Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products*). Данный документ стал логическим продолжением руководства 2015 г. и включает в себя рекомендации в отношении исследований, необходимых для того, чтобы доказать, что защитные характеристики

воспроизведенного препарата не уступают оригинальному препарату с точки зрения всех возможных способов злоупотребления.

На момент составления настоящей статьи на официальном сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США также был опубликован «План действий в отношении опиоидных лекарственных препаратов» (FDA Opioids Action Plan). В качестве одного из приоритетных пунктов «План действий в отношении опиоидных лекарственных препаратов» предлагает расширение доступа к ЗЛФ для дестимулирования возможных злоупотреблений. В данном документе Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США указывает, что «фармацевтическая отрасль продемонстрировала существенный интерес в разработке ЗЛФ, а технологии быстро развиваются в данном направлении. ЗЛФ остаются многообещающим инструментом, т.к. характеристики, препятствующие злоупотреблениям, продолжают совершенствоваться и ЗЛФ становятся более доступными...». Данный план иллюстрирует, каким образом развитые страны на уровне программных документов и практических руководств развивают правовое поле по определенному вопросу.

Виды ЗЛФ, названные в регулировании США

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США выделяет следующие подходы к видам ЗЛФ (*табл. 1*).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РУКОВОДСТВА В ОТНОШЕНИИ ЗЛФ

Исследования и тестирование ЗЛФ

В соответствии с положениями Руководства в отношении ЗЛФ защитные характеристики лекарственной формы должны быть подтверждены в процессе проведения исследований и тестов.

В рамках предрегистрационного изучения (*pre-market review*) характеристики ЗЛФ должны быть подтверждены исследованиями трех категорий:

◆ (а) лабораторные *in vitro*-тесты, связанные с манипуляциями с препаратом и извлечением действующего вещества (предназначаются, чтобы определить, насколько легко защитные свойства препарата могут быть скомпрометированы. Включают в себя, в частности, анализ гранулометрического распределения, экстрагируемости и растворимости ЗЛФ. В оригинале носят название: *laboratory-based in vitro manipulations and extraction*, 1-я категория;

◆ (б) исследования фармакокинетики (демонстрируют, что ЗЛФ не влияет на фармакокинетический профиль (дозирование, всасывание, распределение и выведение из организма), если препарат принимается в соответствии с назначением). В оригинале носят название: *pharmacokinetic studies*, 2-я категория;

◆ (в) исследования наркотического потенциала лекарственной формы (оценивают относительный потенциал защитного свойства в сравнении с препаратом, имеющим то же самое действующее вещество, но не обладающим защитными свойствами, применение которого контролируется в обычном режиме). В оригинале носят название: *clinical abuse potential studies*, 3-я категория. Руководство в отношении ЗЛФ также включает в себя указание на проведение четвертой категории исследований: *post-registrational studies* (четвертая категория должна демонстрировать, помогает ли ЗЛФ достичь существенного снижения злоупотреблений, ошибок в применении и связанных с данными факторами неблагоприятных последствий для здоровья (включая развитие зависимости, передозировки и летальные исходы). Однако одобрение ЗЛФ допускается и на основании данных до- и предрегистрационных исследований, без проведения пострегистративной четвертой стадии.

Маркировка

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США устанавливает, что информация, полученная при проведении

Таблица 1 Защищенные лекарственные формы

Вид ЗЛФ	Ключевые характеристики ЗЛФ
1. ЗЛФ, имеющие специфические физические или химические характеристики, которые создают целенаправленные барьеры для предотвращения использования препарата в немедицинских целях	Особые физические свойства таких форм помогают предотвратить длительное разжевывание, дробление, рассечение, растирание или измельчение лекарственной формы в порошок. Особые химические свойства защищенных форм, например использование загустителя, помогают предотвратить извлечение опиоида с помощью обычного растворителя, такого как вода, искусственная биологическая среда, алкоголь и т. д. Соответствующие физические и химические свойства лекарственной формы снижают возможность извлечения опиоидной составляющей посредством физических манипуляций или посредством изменения физической формы препарата, делая его, таким образом, менее привлекательным для применения в немедицинских целях
2. ЗЛФ, использующие комбинации агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов	Антагонист опиоидных рецепторов (далее – антагонист) может быть добавлен в лекарственную форму для снижения или устранения эффекта эйфории. Антагонист может быть изолирован и освобождаться только в результате неправомерной манипуляции с препаратом. Например, лекарственная форма может быть составлена таким образом, чтобы антагонист не высвобождался и не был активен, когда препарат применяется перорально, но высвобождался в случае, если препарат размельчается и вводится в кровь или вдыхается
3. ЗЛФ, вызывающие неприятные ощущения в случае злоупотребления	В состав препарата могут добавляться вещества, которые вызывают неприятные ощущения (аверсивные агенты) в случае неправомерной манипуляции с препаратом или при попытке самостоятельно увеличить дозировку по сравнению с назначенной. Например, в препарат может быть добавлена субстанция, которая раздражает слизистую оболочку носа в случае измельчения препарата в порошок и вдыхания
4. ЗЛФ, обеспечивающие особую систему доставки препарата в организм	Препарат может выпускаться в форме с медленным высвобождением, или в форме подкожного импланта, или иной форме, которую сложно использовать в немедицинских целях
5. ЗЛФ, использующие новые химические соединения или в форме пролекарства	Использование новых химических соединений (new molecular entities) или неактивной формы вещества (prodrug) может быть основано: (i) на активации препарата при переваривании (что делает опиоид неактивным при попытке искусственного извлечения); (ii) на различных профилях рецепторного связывания; (iii) на замедленном действии препарата на центральную нервную систему и т. д.
6. Комбинации описанных подходов	В ЗЛФ может использоваться комбинация двух и более описанных методов для обеспечения более надежной защиты от возможного употребления препарата в немедицинских целях
7. Инновационные ЗЛФ	Данная категория ЗЛФ допускает появление инновационных подходов или инновационных технологий, не подпадающих под описанные выше категории

дорегистрационных/пострегистрационных исследований, требуется для указания в маркировке на то, что препарат произведен в ЗЛФ. Исследования 1-й категории описываются общими словами, чтобы избежать детального указания на способы злоупотребления препаратом. Однако по исследованиям 2-й и 3-й категории требуется более развернутая детализация. При этом маркировка должна содержать обязательную оговорку о том, что «злоупотребление тем не менее возможно» (abuse is still possible). Руководство в отношении

ЗЛФ приводит развернутые требования к формулировкам, которые могут быть использованы производителем для описания ЗЛФ.

Воспроизведенные препараты в ЗЛФ

Руководство в отношении ЗЛФ не содержит регуляторных предписаний в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов. Однако Руководство для отрасли: «Общие принципы оценки ЗЛФ для твердых принимаемых перорально воспроизведенных опиоидных

препаратов» (Guidance General Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products) устанавливает общие принципы для сравнительной оценки референтного препарата в ЗЛФ и воспроизведенного препарата, претендующего на статус препарата в ЗЛФ. Данный документ устанавливает рекомендации в отношении исследований, включая сравнительные *in vitro*-тесты и исследования фармакокинетики, для подтверждения, что защитные характеристики воспроизведенного препарата

ТАБЛИЦА 2 ЛП с ЗЛФ, одобренные FDA

Действующее вещество	Характеристики ЗЛФ	Год одобрения ЗЛФ
Оксикодон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций, а также интраназальным путем	2013
Налоксон гидрохлорид + Оксикодон гидрохлорид (naloxone hydrochloride; oxycodone hydrochloride)	Содержит комбинацию агонистов/антагонистов. Затрудняет возможность манипуляций с препаратом за счет сложности разделения двух его действующих веществ	2014
Сульфат морфина + Налтрексон гидрохлорид (morphine sulfate; naltrexone hydrochloride)	Содержит комбинацию агонистов/антагонистов. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата интраназальным путем, а также злоупотребления пероральным приемом препарата за счет того, что при попытке размельчения происходит высвобождение и быстрая абсорбция налтрексона	2014
Гидрокодона битартрат (hydrocodone bitartrate)	Устанавливает физические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата внутривенно, а также интраназальным путем. ЗЛФ также снижает возможность злоупотребления пероральным приемом препарата при длительном пережевывании лекарственной формы	2014
Сульфат морфина (morphine sulfate)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций, а также интраназальным путем	2015
Оксикодон (oxycodone)	Применяется технология «DETERx». Затрудняет высвобождение действующего вещества при манипуляциях с препаратом. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций, а также интраназальным путем	2016
Налтрексон гидрохлорид + Оксикодон гидрохлорид (naltrexone hydrochloride; oxycodone hydrochloride)	Содержит комбинацию агонистов/антагонистов. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата интраназальным путем, а также злоупотребления пероральным приемом препарата	2016
Сульфат морфина (morphine sulfate)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет возможность злоупотребления приемом препарата путем инъекций	2017
Гидрокодона битартрат (hydrocodone bitartrate)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет злоупотребления приемом препарата внутривенно, а также интраназальным и пероральным путем	2017
Оксикодон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride)	Устанавливает физические/химические барьеры. Затрудняет злоупотребления приемом препарата внутривенно, а также интраназальным путем	2017

не уступают референтному препарату с точки зрения всех возможных способов злоупотребления.

Препараты в ЗЛФ, одобренные в США в соответствии со специальным регулированием

Согласно информации, размещенной на официальном сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США, в Штатах были одобрены следующие лекарственные препараты с ЗЛФ в соответствии с положениями Руководства для отрасли: «Защищенные

лекарственные формы опиоидов – оценка и маркировка» и с применением соответствующей маркировки (табл. 2).

При этом официальный сайт Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США указывает на то, что ни один воспроизведенный препарат с ЗЛФ (на момент составления настоящей статьи) не был одобрен.

ОПЫТ КАНАДЫ

Предыстория разработки специального регулирования в Канаде

В Канаде обращение опиоидных лекарственных препаратов регулируется Законом о пищевых продуктах и медикаментах (Food and Drugs Act), а также Законом о контролируемых лекарственных препаратах и субстанциях (Controlled Drugs and Substances Act).

Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) пишет на своем официальном сайте, что регулярно оценивает законодательные решения, которые принимаются регуляторными органами других стран, и готово к активному

заимствованию передового опыта [2]. В отношении разработки специального подхода к технологиям защиты опиоидных лекарственных препаратов Канада синхронизировала собственную ведомственную работу с работой, проводимой в США. В марте 2016 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) опубликовало Методический документ: «Защищенные формы опиоидных лекарственных препаратов» (Guidance Document: Tamper-resistance Formulations of Opioid Drug Products), далее – Методический Документ.

Методические документы, подготовленные Министерством здравоохранения Канады (Health Canada), являются административными инструментами, не имеющими силы закона, но поясняющими порядок его применения. Методический Документ описывает особенности регулирования, связанные с защитными характеристиками опиоидных препаратов с контролируемым высвобождением. Такие характеристики должны учитываться при предварительном рассмотрении заявлений о регистрации лекарственных препаратов, внесении изменений в регистрационные досье уже выведенных на рынок препаратов, при разработке фармакопейных статей, инструкций по применению и маркировки. В то же время к заявлениям о государственной регистрации опиоидных лекарственных препаратов с контролируемым высвобождением в защищенных лекарственных формах применяются общие законодательные требования, определяющие порядок ввода лекарственных препаратов в обращение (в т.ч. нормы о защите данных и нормы о патентной защите, а также нормы рекомендаций под названием «Clinical Assessment of Abuse Liability for Drugs with Central Nervous System Activity»).

Помимо этого, в июне 2014 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) опубликовало в сети Интернет уведомление о намерении разработать специальное регулирование в отношении ЗЛФ (tamper-resistant formulations)

в рамках детализации положений Закона о контролируемых лекарственных препаратах и субстанциях (Controlled Drug and Substance Act) [3]. В соответствии с предложенной концепцией препараты, содержащие так называемые «контролируемые субстанции» (или препараты, классифицируемые как «контролируемые»), должны были бы выводиться на рынок Канады только в ЗЛФ.

В июне 2015 г. для общественного обсуждения было опубликовано уведомление о предварительных консультациях в отношении проекта под названием «Предлагаемые защитные характеристики в регулировании обращения лекарственных препаратов» (Proposed Tamper-Resistant Properties of Drugs Regulations) [4]. Согласно данному проекту, Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) должно было бы одобрять ЗЛФ оксикодона (с контролируемым высвобождением в твердой пероральной лекарственной форме) в соответствии с Законодательством о пищевых продуктах и медикаментах (Food and Drugs Regulations), прежде чем препарат мог бы быть допущен на рынок Канады. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) предлагало установить трехгодичный переходный период, в течение которого производители должны были бы начать применять ЗЛФ, а также скорректировать сбытовой процесс. Однако в апреле 2016 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) приостановило развитие соответствующего регулирования [5]. Как представляется автору данной статьи, это связано с тем, что существует необходимость стимулирования применения ЗЛФ с помощью позитивного регулирования, без использования ограничительного подхода.

В связи с этим также следует отметить, что Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) продолжает указывать на важность детальной проработки норм в отношении обращения опиоидных препаратов, а также на продолжение развития разработки ЗЛФ.

Виды ЗЛФ, предусмотренные в соответствии с Методическим Документом

Раздел 1.3 Методического Документа перечисляет следующие виды ЗЛФ:

- ◆ (а) ЗЛФ, содержащие физические или химические барьеры, затрудняющие манипуляции с препаратом или снижающие эффект эйфории при приеме препарата;
- ◆ (б) ЗЛФ, содержащие антагонист опиоидных рецепторов (антагонист), который становится активным в случае манипуляций с препаратом и, таким образом, препятствует, снижает или сводит к минимуму эффект эйфории, на получение которого направлена манипуляция;
- ◆ (в) ЗЛФ, содержащие химический агент, вызывающий неприятные ощущения (аверсивный агент) в случае манипуляций с препаратом для приема в немедицинских целях;
- ◆ (г) ЗЛФ, использующие такую систему высвобождения действующего вещества или систему доставки препарата в организм, которая создает препятствия для манипуляций с препаратом;
- ◆ (д) комбинированные ЗЛФ (применяющие одновременно несколько методов защиты от приема в немедицинских целях);
- ◆ (е) ЗЛФ, применяющие новые или уникальные подходы и технологии, например, использующие новые химические соединения или неактивные формы действующего вещества (пролекарства).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ МЕТОДИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА

Исследования и тестирование ЗЛФ

В соответствии с положениями Методического Документа защитные характеристики лекарственной формы должны быть подтверждены в процессе проведения исследований и тестов.

В рамках дорегистрационных исследований (pre-market review) характеристики ЗЛФ должны быть подтверждены:

- ◆ (а) лабораторными *in vitro*-тестами (демонстрируют устойчивость ЗЛФ к наиболее распространенным манипуляциям. Включают в себя,

ТАБЛИЦА 3 ЛП с ЗЛФ на рынке Канады

Действующее вещество	Защитные свойства	Год вывода на рынок
Тапентадол (tapentadol)	Физический барьер	2014
Оксикодон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride)	Физический барьер	2012
Оксикодон гидрохлорид + Налоксон гидрохлорид (oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride)	Комбинация агонистов/антагонистов	2010
Бупренорфин и налоксон (Buprenorphine and naloxone)	Комбинация агонистов/антагонистов	2007

в частности, анализ гранулометрического распределения, экстрагируемости и растворимости ЗЛФ. В оригинале носят название *in vitro laboratory studies*);

◆ (б) исследованиями фармакокинетики (демонстрируют, что ЗЛФ не влияет на фармакокинетический профиль: дозировку, всасывание, распределение и выведение из организма, если препарат принимается в соответствии с назначением. В оригинале носят название *pharmacokinetic studies*);

◆ (в) исследованиями аддиктогенного потенциала защитных свойств лекарственной формы (оценивают относительный потенциал защитного свойства в сравнении с препаратом, имеющим то же самое действующее вещество, но не обладающего защитными свойствами, применение которого контролируется в обычном режиме. В оригинале носят название *abuse liability studies for tamper resistance property*).

При этом, согласно Методическому Документу, добавление защитной характеристики не должно влиять на эффективность и безопасность препарата. В связи с этим Методический Документ устанавливает, что дополнительные исследования безопасности и эффективности ЗЛФ (*evidence of safety and efficacy of tamper-resistance formulations*) необходимы в случае модификаций лекарственной формы, например, добавления в препарат химического агента, вызывающего неприятные ощущения (аверсивного агента), антагониста опиоидных рецепторов или нового вспомогательного вещества.

Методический Документ не содержит требований в отношении пострегистрационных исследований (*post-market studies*) для подтверждения статуса ЗЛФ. В то же время в отношении таких исследований применимы требования общего регулирования, в частности, Методического документа: «Сообщения о побочных реакциях в отношении продуктов, находящихся в обращении» (*Guidance Document for Industry: Reporting Adverse Reactions to Marketed Health Products*). При этом целью соответствующих исследований будет пострегистрационный мониторинг безопасности препарата.

Маркировка

Министерство здравоохранения Канады (*Health Canada*) допускает прямое указание на ЗЛФ в маркировке препарата. Однако Методический Документ отмечает, что маркировка и статус продукта как произведенного в ЗЛФ может быть пересмотрен под воздействием ряда факторов (например, при изменениях в демографической статистике; при появлении способа манипуляции с препаратом, нивелирующего защитные свойства; под влиянием фактора доступности опиоидных препаратов, не использующих ЗЛФ, или доступности ограниченных в обороте веществ в целом). При этом Методическим Документом также установлен порядок описания производителем информации о ЗЛФ.

Воспроизведенные препараты в ЗЛФ

В дополнение к подтверждению фармацевтической эквивалентности (*pharmaceutical equivalence*) и биоэквивалентности (*bioequivalence*)

референтному препарату воспроизведенные препараты в ЗЛФ должны иметь тот же путь введения (*same route of administration*), а также соответствующие условия применения (*conditions of use*).

Методический Документ устанавливает, что дополнительные данные должны быть представлены, чтобы подтвердить эквивалентность ЗЛФ, а также эквивалентность действия ЗЛФ воспроизведенного препарата в сравнении с референтным препаратом. Сравнительные исследования в отношении ЗЛФ должны подтверждать, что при применении воспроизведенного препарата можно ожидать аналогичного терапевтического эффекта и соблюдения аналогичного профиля безопасности, как и при применении референтного препарата в соответствии с инструкцией (что является основанием для использования такой же маркировки в отношении ЗЛФ, как и у референтного препарата).

Методический Документ также указывает, что могут быть необходимы лабораторные *in vitro*-тесты в отношении устойчивости ЗЛФ воспроизведенного препарата к наиболее распространенным манипуляциям и (или) исследования фармакокинетики. При этом, если воспроизведенный препарат использует иной аверсивный агент, могут потребоваться дополнительные сравнительные исследования аддиктогенного потенциала ЗЛФ воспроизведенного препарата.

Препараты в ЗЛФ, присутствующие на рынке Канады

Согласно данным открытых источников, в Канаде, в отличие от США,

процедура одобрения опиоидных препаратов в ЗЛФ с соответствующей специальной маркировкой пока не заработала. При этом, в частности, следующие препараты, выведенные на рынок Канады, согласно заявлениям производителей, применяют технологии ЗЛФ (табл. 3).

ОПЫТ АВСТРАЛИИ

В Австралии на сегодняшний день не принято детализированное регулирование в отношении ЗЛФ, аналогичное регулированию США.

Тем не менее в январе 2018 г. Департаментом здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health) был опубликован консультативный документ: «Употребление и злоупотребление назначаемыми по рецепту сильными (Приложение 8) опиоидами в Австралии – варианты для регуляторного ответа» (Consultation paper: Prescription strong (Schedule 8) opioid use and misuse in Australia – options for a regulatory response), далее – Консультативный Документ [6]. Департамент здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health) собирал комментарии заинтересованных лиц в отношении Консультативного Документа до 2 марта 2018 г.

Консультативный Документ указывает, что в настоящий момент необходимость в разработке специальных детализированных рекомендаций для ЗЛФ в Австралии отсутствует. В то же время документ подчеркивает важность работы, связанной с расширением практического применения ЗЛФ. В частности, Консультативный Документ прямо поднимает вопрос о необходимости введения ускоренной экспертизы ЗЛФ и продуктов, которые могут снизить опиоидный эффект.

Консультативный Документ также содержит отсылку к «Национальному плану противодействия злоупотреблению лекарственными препаратами на 2012–2015 годы» (National Pharmaceutical Drug Misuse Framework for Action), далее – Национальный План.

Национальный План в числе прочего указывает на необходимость

развития технологий производства ЗЛФ для целевых препаратов. Национальный План выделяет три возможных типа ЗЛФ:

- ◆ (а) устойчивые к злоупотреблениям лекарственные формы (abuse resistant formulations, ARFs), которые создают барьеры, затрудняющие нарушение целостности препарата или извлечение действующего вещества (к примеру, таблетки, устойчивые к манипуляциям для употребления интраназальным или инъекционным путем);

- ◆ (б) лекарственные формы, затрудняющие злоупотребления (abuse deterrent formulations, ADFs) путем фармакологической модификации препарата, чтобы уменьшить эффект эйфории или вызвать неприятные ощущения в случае злоупотребления препаратом;

- ◆ (в) формы, сочетающие первый и второй способ защиты.

Согласно данным открытых источников, в апреле 2014 г. в Австралии был выведен на рынок лекарственный препарат с МНН оксикодон в таблетках, создающих физические и химические барьеры, препятствующие размельчению препарата. Эксперты продолжают изучать динамику изменений, вызванных появлением на рынке Австралии препарата в ЗЛФ.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЗАИМСТВОВАНИЯ ПОДХОДОВ В РФ

Цели и задачи заимствования иностранного опыта в части регулирования ЗЛФ

В Российской Федерации специальное регулирование в отношении препаратов, выпускаемых в ЗЛФ, отсутствует. Тем не менее фармацевтическое и медицинское сообщество положительно воспринимают возможность заимствования опыта специального регулирования ЗЛФ в целях упрощения порядка назначения обезболивающих препаратов, в т.ч. при оказании пациентам паллиативной помощи.

Введение специальных норм о ЗЛФ может способствовать достижению следующих целей:

- ◆ (а) повышение доступности лекарственных препаратов для облегчения боли у нуждающихся в обезболивании пациентов;

- ◆ (б) снижение рисков приема опиоидных лекарственных препаратов в немедицинских целях и устранение существующих предубеждений против назначения опиоидных препаратов для целей обезбоживания;

- ◆ (в) повышение доступности паллиативной помощи в рамках реализации поручений Президента РФ, утвержденных по итогам встречи с представителями социально ориентированных некоммерческих организаций, благотворительных организаций и волонтерского движения, состоявшейся 26 июля 2017 г.

Определенная работа в заданном направлении уже ведется. В частности, 31 октября 2017 г. Министерство здравоохранения РФ приняло Приказ № 882н «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам обращения лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, и лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету» (далее – Приказ № 882н). Приказ № 882н уточнил особенности оформления рецептурных бланков на препараты, содержащие наркотическое средство в сочетании с антагонистом опиоидных рецепторов. В частности, Приказ № 882н упростил назначение комбинированного препарата в таблетках пролонгированного действия, содержащего: оксикодона гидрохлорид – агонист мю-опиоидных рецепторов и налоксон – антагонист опиоидных рецепторов (препарат применяется для купирования болевого синдрома, а возможность злоупотреблений ограничена наличием антагониста в составе препарата).

Тем не менее для заимствования опыта в отношении регулирования ЗЛФ потребуются более существенные изменения в действующее законодательство. Вероятнее всего,

будет необходимо внести изменения в следующие нормативно-правовые акты: Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Федеральный закон от 8 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах», Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 августа 2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. № 187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. № 193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям», Постановление Правительства РФ от 26 июля 2010 г. № 558 «О порядке распределения, отпуска и реализации наркотических средств и психотропных веществ, а также отпуска и реализации их прекурсоров», Постановление Правительства РФ от 22 декабря 2011 г. № 1085 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений», Постановление Правительства РФ от 21 марта 2011 г. № 181 «О порядке ввоза в Российскую Федерацию и вывоза из Российской Федерации наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» и др.

Такие изменения должны затронуть базовые определения, содержащиеся в основных нормативных актах; регулирование порядка регистрации и вывода на рынок препаратов в защищенных формах; порядок назначения и выдачи соответствующих препаратов и иные специфические аспекты обращения препаратов в ЗЛФ. Отдельным вопросом может быть установление корреляции с международными нормативными актами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), а также масштабирование опыта регулирования ЗЛФ в рамках ЕАЭС.

При этом в дополнение к комплексным нормативным изменениям также необходимо проведение ряда организационных мероприятий, направленных в т.ч. на:

◆ (а) повышение осведомленности медицинского сообщества о технологиях ЗЛФ и о лекарственных препаратах, имеющих защищенные характеристики;

◆ (б) включение вопросов повышения доступности лекарственных препаратов в ЗЛФ для оказания паллиативной помощи и в иных случаях необходимости купирования острого болевого синдрома в приоритеты работы общественных советов при уполномоченных федеральных органах исполнительной власти, а также соответствующих рабочих групп;

◆ (в) интеграцию работы, связанной с поддержкой вывода на рынок лекарственных препаратов в ЗЛФ, в работу по проекту развития паллиативной помощи в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день международные эксперты указывают на то, что ряд иностранных юрисдикций создают специальное правовое поле для стимулирования внедрения технологий ЗЛФ в медицине [7].

При проведении настоящего анализа наиболее детализированное регулирование в отношении ЗЛФ было выявлено в США. В вопросе создания и развития отдельной нормативной базы для лекарственных препаратов в защищенных формах США

кроме того...

«ПЭТ-Технолоджи» создает центр ядерной медицины в Екатеринбурге

К 2020 г. «ПЭТ-Технолоджи» создаст в Екатеринбурге первый в России центр ядерной медицины «полного цикла». Предполагается, что пациенты центра впервые смогут получить весь спектр онкологической помощи – от диагностики и индивидуального приготовления радиофармпрепаратов до мониторинга состояния после лечения – в одном медицинском учреждении. Инвестиции в проект оцениваются в 2 млрд руб., прием пациентов планируется начать в 2020 г. В течение 4 лет «ПЭТ-Технолоджи» инвестировала 4,6 млрд руб. в развитие своей сети в России, на сегодняшний день в нее входят 11 диагностических и 2 производственных центра в 10 регионах РФ.

«Ригла» отчиталась об успехе франчайзингового проекта

С начала года аптечная сеть «Ригла» открыла в регионах 26 точек в рамках франшизы на бренды «Ригла» и «Будь здоров!», сообщил «Коммерсанту» гендиректор сети Александр Филиппов. Первые 11 договоров были заключены с давними партнерами сети в Москве и Подмосковье, еще 15 – в регионах, где сеть ранее была представлена несколькими точками. 20 аптек находятся на стадии заключения договоров франчайзинга. До конца года компания планирует довести число участников проекта до 100. Сеть стремится продавать франшизы только в те регионы, где у нее нет собственной существенной доли, чтобы не конкурировать с будущими партнерами. Договор франшизы, предлагаемый «Риглой», подразумевает использование брендов, ассортиментных планов, ценовых матриц, программ лояльности персонала, а также автоматизацию управления товарными запасами. Сопоставимые продажи (LFL) участников проекта «Риглы» сейчас составляют 17,4%.


представляют собой в определенном смысле эталон для изучения и заимствования опыта.

Помимо этого, разработанные рекомендации и планы по дальнейшему реформированию правового поля в отношении опиоидных лекарственных препаратов были выявлены в Канаде. Проведенный анализ также демонстрирует, что и в Австралии прорабатываются подходы к предотвращению злоупотреблений опиоидными анальгетиками, в т.ч. с применением ЗЛФ. Опыт Канады и Австралии доказывает, что, кроме США, и другие развитые страны анализируют пути регулирования и использования ЗЛФ и принимают программные и технические документы, указывающие на перспективы использования защищенных технологий.

В то же время на уровне Европейского союза (ЕС) настоящий анализ не выявил детализированные принципы и подходы к регулированию ЗЛФ. Международные эксперты отчасти связывают данный факт с тем, что регуляторы ЕС не фокусируют внимание на данном вопросе. Между тем необходимо помнить, что иностранное регулирование в отношении ЗЛФ изменяется и совершенствуется. Таким образом, изучение иностранного опыта целесообразно в динамике с учетом возможных колебаний и дальнейшего развития правового поля.

В Российской Федерации специальное детализированное регулирование в отношении препаратов, выпускаемых в ЗЛФ, отсутствует.

Тем не менее фармацевтическое и медицинское сообщество положительно воспринимают возможность частичного заимствования опыта специального регулирования ЗЛФ в целях упрощения порядка назначения обезболивающих препаратов, в т.ч. при оказании пациентам паллиативной помощи.

Важно помнить, что вопрос заимствования лучших международных практик – это, как правило, вопрос совместного диалога государства и отрасли, которые верят в то, что перемены необходимы для внедрения в существующее правовое поле новых передовых инструментов. 

ИСТОЧНИКИ

1. Официальный сайт Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA). Доступно по ссылке: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm337066.htm>.
2. Официальный сайт Министерства здравоохранения Канады (Health Canada). Доступно по ссылке: <http://www.ourcommons.ca/DocumentViewer/en/41-2/HESA/report-2/response-8512-412-66>.
3. Уведомление Министерства здравоохранения Канады заинтересованным лицам – защищенные лекарственные формы по Закону о контролируемых лекарственных препаратах и субстанциях / Notice to interested parties – Tamper resistance under the Controlled Drugs and Substances Act, от 28 июня 2014 года на официальном сайте Министерства здравоохранения Канады (Health Canada). Доступно по ссылке: <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2014/2014-06-28/html/notice-avis-eng.html>.
4. Уведомление Министерства здравоохранения Канады о предварительных консультациях в отношении проекта под названием «Предлагаемые защитные характеристики в регулировании обращения лекарственных препаратов» / Proposed Tamper-Resistant Properties of Drugs Regulations, от 27 июня 2015 года. Доступно по ссылке: <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2015/2015-06-27/html/notice-avis-eng.html#ne10>.

5. Пресс-релиз на официальном сайте Министерства здравоохранения Канады (Health Canada): «Регуляторный апдейт: Министерство здравоохранения Канады подтверждает, что предлагаемому регулированию в отношении защищенных лекарственных форм оксикодона пока не будет даваться дальнейший ход» / Regulatory Update – Health Canada confirms proposed regulations requiring tamper resistance for Oxycodone will not move forward at this time, апрель 2016 года. Доступно по ссылке: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2016/04/regulatory-update-health-canada-confirms-proposed-regulations-requiring-tamper-resistance-for-oxycodone-will-not-move-forward-at-this-time.html>.

6. Официальный сайт Департамента здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health). Доступно по ссылке: <https://www.tga.gov.au/>.

7. Пант С., Коулинг Т., Челак К., Каунелис Д. Лекарственные формы опиоидных препаратов с защитными характеристиками – препараты и регулирование / Sirjana Pant, Tara Cowling, Kristen Chelak, David Kaunelis «Opioid Formulations With Tamper-Resistance or Abuse-Deterrent Features – Products and Policies», 2017. Доступно по ссылке: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0298-EH0034_Abuse_Deterrent_Opioid_Formulations.pdf.

8. Официальный сайт Департамента здравоохранения Австралии (Australian Government Department of Health). Доступно по ссылке: <https://www.tga.gov.au/>.

9. Пант С., Коулинг Т., Челак К., Каунелис Д. Лекарственные формы опиоидных препаратов с защитными характеристиками – препараты и регулирование / Sirjana Pant, Tara Cowling, Kristen Chelak, David Kaunelis «Opioid Formulations With Tamper-Resistance or Abuse-Deterrent Features – Products and Policies», 2017. Доступно по ссылке: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0298-EH0034_Abuse_Deterrent_Opioid_Formulations.pdf.

к р о м е т о г о ...

В США одобрен первый препарат, действие которого основано на механизме РНК-интерференции

FDA США одобрила к применению препарат патисиран (patisiran), предназначенный для лечения редкого наследственного заболевания – семейного транстретинового (ATTR) амилоидоза. Патисиран, разработанный Alnylam Pharmaceuticals, стал первым зарегистрированным в США лекарственным средством, действие которого основано на использовании механизма РНК-интерференции. Семейный транстретиновый амилоидоз вызван генетической мутацией, ведущей к нарушению процесса свертывания белка транстретина, деформированные молекулы которого накапли-

ваются в нервных клетках, клетках сердечной мышцы и других тканей, приводя к многочисленным нарушениям жизненно важных функций организма. Патисиран представляет собой малую интерферирующую РНК, заключенную в липидную микрокапсулу. Попадая в организм, молекула блокирует экспрессию одного из генов, участвующего в продукции дефектного белка. Механизм РНК-интерференции, который заключается в подавлении функции отдельных генов путем блокирования матричной РНК, переносимой данные о первичной структуре белковой молекулы для ее синтеза рибосомой, был описан в конце 90-х гг. прошлого века американскими учеными Эндрю Файером и Крейгом Мелло. В 2006 г. исследователи были удостоены Нобелевской премии по физиологии или медицине.