

1 – ОАО «Федеральный научно-технический центр метрологии систем экологического контроля «Инверсия» (ОАО ФНТЦ «Инверсия»), Россия, 107031 Москва, ул. Рождественка, д. 27

2 – Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт), Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр., 9

3 – ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов» (ФГУП «ГосЗМП»), Россия, 111024, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 23

1 – Federal S&T Center «Inversiya», 27, Rozdestvenka str., Moscow, 107031, Russia

2 – Federal Agency on Technical Regulation and Metrology (Rosstandart), 9, Leninskiy pr., Moscow, 115093, Russia

3 – The Federal State Unitary Enterprise State Pharmaceutical Plant (FSUE «GosZMP»), 23, Entuziastov highway, Moscow, 111024, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: andrey.sosnov@gmail.com

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ КОНТРОЛИРУЕМЫХ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТОВ АНАЛЬГЕТИКОВ

А.В. Соснов^{1*}, С.С. Голубев², Б.С. Пункевич¹, С.В. Садовников¹,
Е.М. Загребин¹, И.С. Родина¹, Ф.М. Семченко³, А.А. Соснова³

Резюме. В статье представлена проблема отсутствия в РФ государственных стандартных образцов (ГСО) состава контролируемых сильнодействующих компонентов фармацевтических препаратов (в первую очередь наркотических и психотропных) и предложен алгоритм ее решения. При проведении любых количественных исследований веществ данного типа, согласно нормативным документам по обеспечению единства измерений в РФ, требуется использование ГСО. Отсутствие данных ГСО не позволяет: проводить юридически значимую оценку качества изделий медицинского назначения, обеспечивать безопасность работ с фармобъектами, относящихся к первому классу опасности, проводить количественные экспертно-криминалистические анализы с использованием инструментальных методов и т.д. Разработка ГСО состава контролируемых веществ ограниченного использования (ГСО КВ) предполагается в рамках технологической кооперации организаций (лабораторий), имеющих необходимые лицензии. Производство ГСО КВ целесообразно организовать на одном специализированном объекте, на котором ОАО ФНТЦ «Инверсия» уже выпускает ГСО состава токсичных химикатов (ГСО ТХ). Создание и внедрение в практику ГСО КВ обеспечит научно-технический и методический задел для разработки и внедрения технологий производства сильнодействующих фармобъектов в РФ, обеспечит решение задач в области криминалистики и химической безопасности.

Ключевые слова: стандартные образцы, ГСО, фармацевтическая субстанция, метрология, сильнодействующие контролируемые вещества, анальгетики, анестетики, наркотические препараты, психотропные препараты, количественный анализ, промышленная безопасность, качество фармпрепаратов, химическая безопасность.

REFERENCE STANDARDS OF ACTIVE INGREDIENTS OF POTENT ANALGESIC DRUGS

A.V. Sosnov^{1*}, S.S. Golubev², B.S. Punkevich¹, S.V. Sadovnikov¹, E.M. Zagrebin¹, I.S. Rodina¹, F.M. Semchenko³, A.A. Sosnova³

Abstract. The article describes acute problem – absence of reference standards (Federal Reference Standards) of controlled ingredients of some potent pharmaceuticals (especially narcotic and psychotropic substances) in Russia. Authors present an algorithm for solving this task. According to regulatory documents providing traceability and technical regulation in Russian Federation requires use of the Federal Reference Standards for any official quantitative studies of narcotic and psychotropic substances. Lack of the reference standards does not allow provide: legally meaningful assessment of quality of medical products; to ensure industrial safety of work with substances belonging to list of dangerous goods; to conduct quantitative forensic analysis using instrumental methods, etc. Development of the Federal Reference Standards should be organized in the framework of technological cooperation of organizations (laboratories) which has necessary licenses. Production of the highest quality standards should be organized on a specialized facility where Federal S&T Center "Inversiya" has already made Federal Reference Standards of toxic chemicals. Creation and introduction in practices Federal Reference Standards of the controlled substances will provide scientific, technical and methodological foundations in development and implementation technologies for production of potent pharmaceutical ingredients in Russian Federation and solutions in the field of criminology and chemical safety and security.

Keywords: reference standards, pharmaceutical substances, metrology, potent controlled substances, analgesics, anesthetics, narcotic drugs, psychotropic drugs, quantitative analysis, industrial safety, quality of pharmaceuticals, chemical safety and security.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в РФ полностью отсутствуют ГСО состава контролируемых психоактивных (наркотических и психотропных) веществ, как разрешенных для производства и ограниченного использования, так и запрещенных для оборота в РФ (ГСО веществ, запрещенных к обороту в РФ, необходимы для выполнения экспертно-криминалистических анализов) [1]. Это противоречит требованиям законодательства РФ в области обеспечения единства измерений, в частности делает невозможным получение юридически значимых резуль-

татов количественных исследований веществ данного типа и содержащих их объектов. Фактически невозможно проводить официальную оценку качества изделий медицинского назначения, обеспечивать безопасность и качество работ с фармобъектами веществ, относящихся к первому классу опасности, проводить количественные экспертно-криминалистические анализы и т.д. с использованием современных инструментальных методов анализа, требующих наличия ГСО при разработке методик анализа, градуировке и поверке приборов и непосредственном выполне-

нии анализов контролируемых веществ. Поэтому разработка и производство отечественных ГСО состава контролируемых веществ ограниченного использования (ГСО КВ) является первостепенной в рамках задач фармацевтической промышленности, таможенного и экспортного контроля, контроля за оборотом наркотических и психотропных веществ в РФ, а также обеспечения задач химической безопасности.

СИТУАЦИЯ В ОБЛАСТИ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ КОНТРОЛИРУЕМЫХ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ КОМПОНЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ

Потребность организаций РФ в государственных стандартных образцах (ГСО) определяется законами и руководящими документами в области обеспечения единства измерений в соответствии со стратегическими задачами развития экономики, задачей импортозамещения, таможенного и экспортного контроля, здравоохранения (включая охрану труда), экологии, обеспечения национальной безопасности и правопорядка. Данные задачи декларированы в государственных программах, международных соглашениях РФ, законах и других руководящих документах РФ, в разделах, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений. К основным законам и руководящим документам РФ, устанавливающим потребности в ГСО, относятся:

1. Федеральный закон РФ от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» [2].
2. Федеральный закон РФ от 31 декабря 2014 г. № 488-ФЗ «О промышленной политике в Российской Федерации» [3].
3. Стратегия обеспечения единства измерений в России до 2015 года (Приказ Минпромторга России от 17.06.2009 г. № 529) [4].
4. Единый перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования [5].

В соответствии с Федеральным законом от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» (статья 8) в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений (ОЕИ) применяются стандартные образцы утвержденных типов. Тип стандартных образцов, применяемых в сфере государственного регулирования ОЕИ, подлежит обязательному утверждению (статья 12). Сфера государственного регулирования ОЕИ распространяется на измерения, к которым установлены обязательные метрологические требования и которые выполняются при:

- осуществлении деятельности в области здравоохранения;

- осуществлении ветеринарной деятельности;
- осуществлении деятельности в области охраны окружающей среды;
- осуществлении деятельности в области гражданской обороны, защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, обеспечения пожарной безопасности, безопасности людей на водных объектах;
- выполнении работ по обеспечению безопасных условий и охраны труда;
- проведении официальных спортивных соревнований, обеспечении подготовки спортсменов высокого класса;
- выполнении поручений суда, органов прокуратуры, государственных органов исполнительной власти и других видов деятельности.

В соответствии с частью 2 статьи 27 федеральные органы исполнительной власти, осуществляющие нормативно-правовое регулирование в областях деятельности, указанных выше, определяют в пределах их компетенции перечни измерений, относящихся к сфере государственного регулирования ОЕИ, по согласованию с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в области ОЕИ (Минпромторг России). В настоящее время сформирован единый перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений [5].

Метрологическое обеспечение количественного химического анализа (КХА) невозможно без применения стандартных образцов состава контролируемых веществ. Основная часть стандартных образцов, разработанных и утвержденных в качестве стандартных образцов утвержденного типа Российской Федерации (ГСО), зарегистрированных в Государственном реестре утвержденных типов стандартных образцов (Реестр ГСО) и представленных в Федеральном информационном фонде, – стандартные образцы состава контролируемых веществ. На рисунке 1 приведены сведения о номенклатуре стандартных образцов в Реестре ГСО по состоянию на июнь 2015 года. Общее количество ГСО в Реестре СО – 11280 (на 06.2015).

Специфической областью ГСО являются стандартные образцы (СО) контролируемых биологически активных веществ ограниченного использования (далее ГСО КВ), поскольку:

- контролируемые вещества входят в ограничительные списки отечественных и международных документов, конвенций и соглашений (основной критерий);
- часть контролируемых веществ ограниченного применения представляет опасность в случае криминального использования;

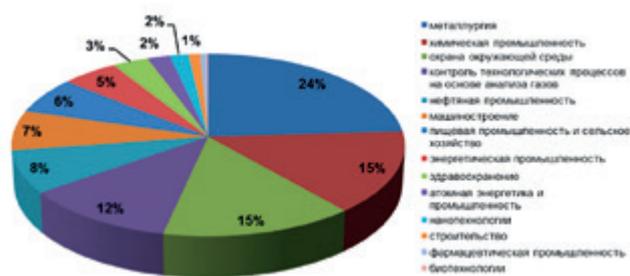


Рисунок 1. Номенклатура ГСО в Реестре ГСО (по состоянию на июнь 2015 г.) [6]

- производство и использование ГСО КВ требует специальных разрешений, лицензий и требований к персоналу и оборудованию;
- часть исходных реактивов для синтеза ГСО КВ включены в международные и отечественные ограничительные списки;
- коммерческая поставка ГСО КВ потребителям возможна только на основе предварительно согласованных с министерствами РФ планов поставок;
- транспортировка ГСО КВ должна выполняться только специализированными организациями с использованием спецтранспорта, в сопровождении специалистов и охраны.

Наиболее востребованной в развитых странах областью стандартных образцов состава контролируемых веществ (необходимых для промышленности, здравоохранения и обеспечения безопасности) являются наркотические и психотропные вещества, входящие в состав фармпрепаратов, например анальгетики, анестетики, анксиолитики и др., а также входящие в состав ветеринарных препаратов. Информация по ситуации с ГСО законодательно контролируемых веществ в РФ суммирована в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что из всей области контролируемых в РФ сильнодействующих веществ ограниченного использования, их прекурсоров и метаболитов ГСО имеются только для небольшой части веществ, относящихся к спискам Конвенции о запрещении химического оружия [7]. Данные ГСО выпускаются ОАО ФНТЦ «Инверсия» и используются в РФ в процессе метрологического обеспечения химического разоружения [15].

Отсутствие ГСО разрешённых к ограниченному контролируемому использованию веществ – компонентов фармацевтических препаратов и их контролируемых прекурсоров и метаболитов резко осложняет контроль качества и подлинности используемых в РФ соответствующих фармпрепаратов, является препятст-

Таблица 1.

Анализ наличия утвержденных типов стандартных образцов контролируемых веществ ограниченного использования в РФ

Вид ГСО (уже имеющийся в РФ или востребованный)	Основание для ограничения или запрещения использования веществ	Область использования ГСО состава веществ	Кол-во ГСО/ веществ
ГСО токсичных химикатов (ГСО ТХ), выпускаемые ОАО ФНТЦ «Инверсия»	Списки 1 и 2 химикатов Конвенции о запрещении химического оружия (ХО) [7]	Уничтожение ХО Контроль нераспространения ХО Разработка и поверка средств измерений, индикации и защиты Научные исследования	16 типов ГСО, производятся в РФ
ГСО наркотических и психотропных веществ, разрешенных к обороту в РФ (фармстанции и прекурсоры)	Списки 2, 3, 4 перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ [8]	Контроль фармпроизводства Контроль качества фармпрепаратов Контроль незаконного использования веществ Разработка методов анализа и контроля Неклинические и клинические исследования Научные исследования	Более 100, не имеются в РФ
ГСО наркотических и психотропных веществ, запрещенных к обороту в РФ	Список 1 перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ [9]	Контроль незаконного использования веществ (включая экспертно-криминалистические исследования) Разработка методов анализа и контроля Научные исследования	Около 200, не имеются в РФ
ГСО сильнодействующих веществ, относящихся к ветеринарным препаратам, зооцидам, спайсам, допингу и др.	Различные списки контролируемых и наиболее опасных веществ, в том числе и при криминальном использовании [10–12]	Контроль незаконного использования (включая экспертно-криминалистические исследования) Противодействие терроризму Разработка методов анализа и контроля Научные исследования	Более 100, не имеются в РФ
Матричные СО, ГСО продуктов метаболизма и конъюгатов некоторых из перечисленных выше веществ	Активные фармацевтически значимые производные и метаболиты контролируемых веществ [13, 14]	Контроль качества фармпрепаратов Контроль незаконного использования веществ (включая экспертно-криминалистические исследования) Разработка методов анализа и контроля Научные исследования	Более 100, не имеются в РФ

вием для разработки и производства отечественных препаратов: анальгетиков, анестетиков, анксиолитиков, антидепрессантов, а также ряда ветеринарных препаратов. Отсутствие ГСО веществ, запрещенных к обороту в РФ, их метаболитов и матричных форм не позволяет проводить юридически значимые количественные экспертно-криминалистические исследования. Таким образом, отсутствие ГСО сильнодействующих, фармацевтически значимых веществ противоречит законодательству РФ в области обеспечения единства измерений, сдерживает развитие фармацевтики, криминалистики, негативно влияет на обеспечение безопасности населения РФ.

Имеющиеся зарубежные стандартные образцы особым образом контролируемых веществ, которые представляют интерес для возможной временной замены отечественных ГСО, можно разделить на категории согласно следующим критериям:

- сильнодействующие (включая наркотические и психотропные) вещества, включенные в международные и/или российские списки ограниченного использования или запрещенные к обороту; один из наиболее полных списков (около 400 контролируемых веществ) публикует министерство юстиции США [16];
- некоторые вещества первого класса опасности (производство которых в РФ требует использования ГСО), по совокупности токсических, физико-химических и др. свойств представляющие реальную опасность при незаконном использовании в различных формах;
- вещества, рассматриваемые в развитых странах в рамках национальных программ «Security Science» как наиболее опасные при террористическом (крупные здания, элементы инфраструктуры, системы водоснабжения и др.) и систематическом криминальном использовании;
- вещества, в отношении которых имеются ограничения на международную торговлю/поставки (как правило, прекурсоры).

С точки зрения практического использования зарубежные стандартные образцы особым образом контролируемых веществ можно классифицировать на две основные группы:

- коммерчески доступные фармакопейные стандарты, производимые различными организациями (более 10), включая European Pharmacopoeia, The United States Pharmacopoeia and The National Formulary (USP–NF), British Pharmacopoeia и др.;
- стандарты для экспертно-криминалистических задач, задач экологической и химической безопасности, производимые в рамках национальных и международных программ обеспечения безопасности, например National Security Standards Program (США), CBRNE Research and Technology

Initiative (CRTI, Канада и США), раздел Roadmap for harmonisation of European analytical capability for CBRN incidents программы Европейского союза Standardisation of laboratory analytical methods.

Законодательство РФ предусматривает в качестве исключения допуск к применению СО зарубежного выпуска, закупаемых в единичных экземплярах и применяемых в сферах, на которые распространяется государственный метрологический надзор и контроль, в том числе в составе комплектного оборудования. Процедуру допуска выполняет головной орган – Государственная служба стандартных образцов (ГССО) [17, 18], осуществляющая экспертизу по заявкам организаций РФ (импортеров или потребителей СО). Как показывает практика, вследствие бюрократической специфики срок получения (после оплаты) потребителем РФ зарубежных стандартных образцов психоактивных веществ ранее составлял около одного года. С введением санкций в отношении РФ покупка зарубежных стандартных образцов особым образом контролируемых веществ становится еще более сложной или невозможной в принципе. Это делает разработку и производство отечественных ГСО КВ единственно возможным решением.

СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ АНАЛЬГЕТИКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РФ

В соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) лечение опиоидными анальгетиками проводится больным с умеренным или сильным хроническим болевым синдромом в соответствии с «трехступенчатой лестницей обезболивания ВОЗ» [19]:

- 1 степень – ненаркотический анальгетик ± адьювантное средство;
- 2 степень – слабый опиоид ± ненаркотический анальгетик ± адьювантное средство;
- 3 степень – средний или сильный опиоид ± ненаркотический анальгетик ± адьювантное средство.

Стратегия лечения боли при этом следующая: применение комплекса препаратов на одной ступени проводится до тех пор, пока не исчерпан эффект более слабых анальгетиков, затем переходят на следующую ступень [20].

Для сравнения эквивалентных доз наркотических анальгетиков и мощности анальгетического эффекта препаратов для человека широко используется (особенно в паллиативной медицине) термин «эквивалент морфина» (Morphine Equivalent Dose, MED). За единицу анальгетического действия вещества или препарата принимается пероральное действие 10 мг морфина. Для каждого вещества (с учетом его способа введения в составе фармпрепарата) оценивается экви-

анальгетическая доза (мг) и относительная мощность действия в единицах MED. Так, например, для внутривенного или внутримышечного введения морфина эквивалентная доза составляет 3,33 мг, а относительная мощность действия составляет 3 единицы MED [21–23]. В таблице 2 представлены анальгетики, наиболее востребованные в мировой клинической практике, проведен сравнительный анализ их активности.

В качестве анальгетиков для второй ступени обезболивания ВОЗ рекомендованы (ед. MED перорально): кодеин (1/10), дигидрокодеин (1/10), декстропропоксифен (1/15), трамадол (1/10). В качестве анальгетиков для третьей ступени ВОЗ рекомендованы (ед. MED перорально): морфин (1), морфин (3 в/в, в/м), гидроморфон (5), оксикодон (1,5), бупренорфин (30–40), петидин (1/3), леворфанол (8), метадон (3–4), пентазоцин (1 внутривенно). В РФ также активно используется фентанил (50–100) и оригинальные отечественные препараты: промедол (1–1,5 MED внутримышечно) и просидол (1/3) [22, 23, 26].

Таблица 2.

Сравнительная активность (мощность действия или анальгетический потенциал), эквивалентные дозы (эквипотенциальные обезболивающие дозы относительно 10 мг морфина перорально) и биодоступность наиболее востребованных анальгетиков, используемых в составе медицинских и/или ветеринарных препаратов [21]

Анальгетик	Мощность действия MED	Эквивалентная доза	Биодоступность
Aspirin (non-opioid)	1/360	3600 мг	100%
Ibuprofen ^[7] (NSAID. non-opioid)	1/222	2220 мг	87–100%
Diflunisal (NSAID. non-opioid)	1/160	1600 мг	80–90%
Naproxen ^[7] (NSAID. non-opioid)	1/138	1380 мг	95%
Dextropropoxyphene ^[8]	1/13–1/20	130–200 мг	
Codeine	1/10	180 мг (PO)	≈90%
Tramadol	1/10	>200 мг	75% (IR). 85–90% (ER)
Tapentadol	1/10	75 мг	32% (fasting)
Tilidine	1/5	50 мг	
Dihydrocodeine	1/5	50 мг	20%
Anileridine ^[10]	1/4	40 мг	
Alphaprodine	1/4–1/6	40–60 мг	

Pethidine (meperidine hydrochloride)	1/3	30 мг SC/IV/PO	50–60%
Hydrocodone	1	10 мг	≥80%
Metopon	1	10 мг	
Pentazocine lactate (IV) ^[11]	1	10 мг SC/IV/IM. 150 мг PO	
Morphine (oral)	(1)	(10 мг) (30 мг PO)	≈25%
Oxycodone ^[12]	1,5	6,67 мг	≤87%
Morphine (IV/IM)	3	3,33 мг	100%
Clonitazene	3	3,33 мг	
Methadone (acute) ^{[13][14]}	3–4	2,5–3,33 мг	40–90%
Diamorphine (Heroin: IV/IM) ^[15]	4–5	2–2,5 мг	100%
Hydromorphone ^[16]	5	1,5 мг SC/IV/IM. 7,5 мг PO	62%
Oxymorphone ^[17]	7	10 мг PO. 1 мг IV	10%
Methadone (chronic) ^[14]	2,5–5	3,33 мг	40–90%
Levorphanol ^[18]	8	1,3 мг	70%
7-Hydroxymitragynine	17	≈6 мг	
Buprenorphine ^[8]	40	0,4 мг	35–40% (SL)
Fentanyl	50–100	0,1 мг (100 мкг) IM/IV	33% (SL): 92% (TD)
Sufentanil	500–1,000	10–20 мд	
Bromadol ^[notes 1]	504	≈20 мкг	
Etorphine ^[notes 1]	1,000–3,000	3,3–10 мкг	
Etonitazene ^[notes 1]	2,000	5,0 мкг	
Dihydroetorphine ^[notes 1]	1,000–12,000	20–40 мкг	
Carfentanil ^{[notes 1][18]}	10,000–100,000	0,1–1,0 мкг	

В таблице 3 представлены анальгетики наиболее востребованные анальгетики в медицинской практике РФ. К представленному в таблице перечню можно добавить трамадол, кетамин, бупренорфин и оксибутират натрия, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в РФ [24]. В России также активно используются оксикодон, тапентадол и гидроморфон, рекомендованный для фармакотерапии боли у детей и подростков [25] и пациентов с почечной недостаточностью [26]. Редко используются налбуфин и буторфанол в инъекционных формах [26].

Таблица 3.

Основные наркотические анальгетики и препараты на их основе, используемые в РФ [20]

МНН/Состав (русский, латынь)	Торговое наименование	Лекарственная форма
Дигидрокодеин (Dihydrocodeinum)	ДГК Континус	табл. пролонг.
Тримеперидин (Trimeperidinum)	Промедол	р-р д/и, табл.
Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (Propionilphenyletoxaethylpiperidinum)	Просидол	табл. защечные
Состав: Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин (Codeinum + Morphinum + Noscapinum + Papaverini hydrochloridum + Tebainum)	Омнопон	р-р п/к
Морфин (Morphinum)	Морфин	р-р д/и
	Морфина сульфат	р-р п/к
	МСТ Континус	капс. пролонг.
Бупренорфин (Buprenorphinum)	Бупранал	р-р д/и
	Транстек	тТС
Фентанил (Phentanylum)	Дюрогезик	тТС
	Луналдин	табл. сублингв.
	Фендивия	тТС
	Фентадол	тТС
	Фентанил	р-р в/в и в/м, р-р д/и

РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО ГСО КОНТРОЛИРУЕМЫХ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, НАИБОЛЕЕ ВОСТРЕБОВАННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ

На основании проведенного авторами анализа рекомендаций по применению контролируемых анальгетиков ограниченного использования [20–26] в интересах отечественных фармпроизводителей целесообразно в первую очередь разработать и организовать выпуск 15 типов ГСО состава следующих наиболее фармакологически значимых веществ: морфина, фентанила, ремифентанила, бупренорфина, трамадола,

кетамина, оксикодона, тапентадола, гидроморфона, тебаина, кодеина, носкапина, налбуфина и буторфанолола, а также натрия оксibuтирата. Большинство данных веществ включены в действующий перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения [24]. На втором этапе целесообразно разработать и организовать производство от нескольких десятков до ~100 типов ГСО контролируемых анальгетиков, анестетиков, анксиолитиков, антидепрессантов и других психоактивных веществ, их метаболитов и контролируемых прекурсоров. Как в интересах отечественного фармпроизводства, так и для решения экспертно-криминалистических и научных задач (НИИ, контрольные лаборатории и др.). Всего, по оценкам авторов, в ГСО КВ нуждаются более 250 организаций РФ, имеющих соответствующие лицензии.

Алгоритм процесса разработки и производства ГСО КВ представлен на рисунке 2.



Рисунок 2. Предлагаемая технологическая цепочка и система кооперации при разработке и производстве ГСО КВ [15]

Разработка ГСО контролируемых веществ предполагается в рамках технологической кооперации организаций (лабораторий), имеющих необходимые лицензии. Производство большинства ГСО КВ целесообразно организовать на одном имеющемся специализированном объекте. На данном производственном объекте ОАО ФНТЦ «Инверсия» в течение ряда лет уже производит ГСО ТХ [15], проводит исследования и разработки с целью увеличения срока годности данных ГСО, разрабатывает методики количественного определения целевых веществ в различных средах и материалах с использованием ГСО ТХ. На данном объекте целесообразно организовать производство ГСО КВ в интересах всех (более 250) организаций-потребителей РФ.

Технологическая база специализированного объекта по производству ГСО КВ должна включать:

- производство (синтез и очистку) ГСО состава контролируемых веществ;
- химико-аналитическую лабораторию для участия в разработке новых типов ГСО и контроля качества производимых ГСО;

- депозитарий для хранения контрольных образцов ГСО КВ, запасов ГСО, коллекции импортных стандартов-аналогов для проведения сравнительных исследований и др.

Создание ГСО КВ обеспечит научно-технический и методический задел для разработки и внедрения технологий производства сильнодействующих фармстанций в РФ.

Следует отметить, что, по оценкам специалистов российских и международных организаций, реальный объем доступных анальгетиков любого производства, используемых для купирования сильной и средней боли у пациентов, покрывает в РФ менее 10% потребности только для паллиативной анальгезии больных [27–32], без учета потребностей других категорий пациентов, требующих обезболевания. Поэтому в РФ необходимо увеличить производство анальгетиков (как фармстанций, так и фармпрепаратов) в целом более чем в 10 раз в единицах MED с учетом потребности отечественной медицины в конкретных анальгетиках и их эффективных лекарственных формах, удобных для пациентов и медицинского персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка, производство и оценка качества фармстанций и готовых форм на основе сильнодействующих веществ предъявляет ряд специфических требований к оборудованию, стандартам, методическому обеспечению и т.д. Наличие государственных стандартных образцов состава контролируемых сильнодействующих компонентов анальгетиков является законодательно необходимым условием обеспечения производства и контроля качества как отечественных, так и зарубежных фармпрепаратов, используемых в РФ. Отсутствие ГСО КВ не позволяет проводить количественный инструментальный анализ, что является сдерживающим фактором для отечественного фармпроизводства в условиях острой необходимости увеличения производства сильнодействующих анальгетиков более чем в 10 раз в единицах MED. Отсутствие данных ГСО также не позволяет проводить количественные, юридически значимые экспертно-криминалистические инструментальные анализы в области наркотических и психотропных средств.

Предлагаемый подход заключается в двухэтапной (первая очередь – до 15 ГСО, вторая очередь – до 100 ГСО) разработке и организации производства наиболее актуальных ГСО состава КВ на выделенном объекте, на котором уже функционирует производство ГСО ТХ. Процесс разработки и производства предлагаемых ГСО КВ также будет способствовать разработке технологий производства отечественных фармстанций на основе наиболее востребованных медициной сильнодействующих анальгетиков и анестетиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений. Сетевая БД Росстандарта «Сведения об утвержденных типах стандартных образцов». URL: http://www.fundmetrology.ru/09_st_obr/2list.aspx (дата обращения 14.01.2016).
2. Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений» (с изменениями на 13 июля 2015 года). URL: <http://docs.cntd.ru/document/902107146> (дата обращения 14.01.2016).
3. Федеральный закон РФ от 31 декабря 2014 г. № 488-ФЗ «О промышленной политике в Российской Федерации» URL: <http://www.rg.ru/2015/01/12/promyshlennost-dok.html> (дата обращения 14.01.2016).
4. Приказ Минпромторга РФ от 17.06.2009 № 529 «Об утверждении Стратегии обеспечения единства измерений в России до 2015 года» URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99109/ (дата обращения 14.01.2016).
5. Единый перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования. URL: http://www.fundmetrology.ru/07_epi/epi.pdf (дата обращения 14.01.2016).
6. Е.В. Осинцева. Тенденции и перспективы развития номенклатуры СО в РФ // Материалы II-й Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург. 2015.
7. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожении. URL: <http://www.un.org/disarmament/WMD/Chemical/pdf/cwctext-russian.pdf> (дата обращения 14.01.2016).
8. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ, их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями); Постановление от 27 февраля 2015 года № 174 «О включении новых психотропных соединений в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров». URL: http://fskn.gov.ru/pages/main/info/official_information/7947/index.shtml (дата обращения 14.01.2016).
9. Федеральный закон РФ от 3 февраля 2015 г. № 7-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201502040043?index=0&rangeSize=1&back=False> (дата обращения 14.01.2016).

10. Статья 234.1 УК РФ. Незаконный оборот новых потенциально опасных психоактивных веществ. URL: <http://ppt.ru/kodeks.phtml?kodeks=20&paper=234.1> (дата обращения 14.01.2016).
11. WADA Prohibited List. URL: <https://www.wada-ama.org/en/resources/science-medicine/prohibited-list> (дата обращения 14.01.2016).
12. International Standard for Testing and Investigations (ISTI). URL: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/international-standard-for-testing-and-investigations-isti-0> (дата обращения 14.01.2016).
13. D.G. Barceloux. Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants. – UK: Wiley, 2012. 1064 p.
14. A. Dasgupta. Handbook of Drug Monitoring Methods: Therapeutics and Drugs of Abuse. – USA: Humana Press, 2008. 444 p.
15. А.В. Соснов, Б.С. Пункевич, С.В. Садовников, Ф.М. Семченко. Разработка и выпуск стандартных образцов контролируемых биологически активных веществ ограниченного использования // Материалы II-й Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург, 2015.
16. US Department of Justice. Controlled substances. Alphabetical order. URL: http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf (дата обращения 14.01.2016).
17. Е.В. Осинцева, С.В. Медведевских. ГССО РФ // Стандартные образцы. 2015. № 2. С. 4–30.
18. ГОСТ ISO Guide 31–2014. Стандартные образцы. Содержание сертификатов (паспортов) и этикеток. – М.: Стандартинформ, 2015. 16 с.
19. D.G. Harris. Management of pain in advanced disease // British Medical Bulletin. 2014. V. 110(1). С. 117–128.
20. В. А. Семенченя, О. М. Конопацкова, Е. А. Валах. Некоторые аспекты медикаментозного лечения хронической боли онкологического генеза: Методические рекомендации для врачей. – Саратов, 2014.
21. Equianalgesic. Wikipedia. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Equianalgesic> (дата обращения 14.01.2016).
22. A.E. Patanwala, J. Duby, D. Waters, B.L. Erstad. Opioid conversions in acute care // Ann Pharmacother. 2007. № 41(2). С. 255–266.
23. A.M. Trescot, S. Helm, H. Hansen, R. Benyamin, S.E. Glaser, R. Adlaka, S. Patel, L. Manchikanti. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines // Pain Physician. 2008. V. 11(2). P. S5–S62.
24. Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г.
25. Н.Н. Савва и др. Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Клинические рекомендации. МЦППД ГУЗ НПЦ департамента здравоохранения г. Москвы. 2014. 23 с.
26. А.Д. Каприн и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: Методические рекомендации ФМИЦ им. П.А. Герцена МЗ РФ. – М. 2015.
27. А.Д. Каприн, Г.Р. Абузарова. Фармакотерапия онкологической боли в России. Реальность и перспективы: Доклад ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы паллиативной медицинской помощи. особенности оказания противоболевой терапии». – М. 2014.
28. О.И. Усиенко. Проблемы доступности наркотических анальгетиков для лечения хронического болевого синдрома у инкурабельных онкологических больных. 2010. URL: <http://www.pallcare.ru/ru/?p=news&id=1265443043> (дата обращения 16.01.2016).
29. Т. Бескаравайная. Наркотические анальгетики в России получают не более 7-8% нуждающихся // Медицинский вестник. 17 июня 2015. URL: <http://www.medvestnik.ru/content/Narkoticheskie-analgetiki-v-Rossii-poluchaut-ne-bole-7-8-nujdaushihya.html> (дата обращения 16.01.2016).
30. А.В. Палехов. Нормативно-правовая база адекватной опиоидной терапии в России и её реализация в субъектах РФ // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». – М. 2015. URL: http://www.palliamed.ru/news/news_443.html (дата обращения 16.01.2016).
31. Г.Р. Абузарова. Доступность опиоидных анальгетиков в России. Что изменилось в 2015 г.? // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». – М. 2015. URL: http://www.palliamed.ru/news/news_443.html (дата обращения 16.01.2016).
32. S.R. Connor, M.C. Sepulveda Bermedo. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. WHO/ Worldwide Palliative Care Alliance (WPCA). 2014.