



Выставка CPhl Worldwide 2014 – грандиозное событие, в котором приняли участие 36 000 профессионалов со всего мира, в настоящее время является важным барометром состояния фармацевтической отрасли в будущем, а также центром анализа и прогнозирования

Выставка CPhl Worldwide, организованная компанией UBM Live, отпраздновала закрытие своего наиболее успешного на сегодняшний день шоу, собравшего, согласно предварительным данным, более 36 000 посетителей и 2500 участников. Организованное в этом году в Париже, шоу принимало гостей из числа руководящих работников старшего звена, а также ведущих специалистов более чем из 140 стран мира, представляющих все стадии фармацевтической цепочки поставок – от создания новых препаратов до производства готовых лекарственных форм. Кроме того, в настоящее время данное мероприятие является глобальным центром сбора информации и анализа и становится все более важным индикатором направления развития отрасли в будущем и показателем ее нынешнего состояния. Подводя итоги мероприятия, мы обобщили сведения на основе актуальных вопросов о развивающихся рынках, прозвучавших во время конференций и на стендах выставки. Основные тенденции, появившиеся в этом году на фармацевтических инсайт-брифингах и конференциях, свидетельствуют о заметном повышении перспектив отрасли, что выразилось в рекордном количестве участников и посетителей, а также об очень оптимистичных перспективах роста новых рынков, в частности, Бразилии, России и Африки. По результатам нескольких аналитических презентаций, во время фармацевтических инсайт-секций, состоявшихся на мероприятии, производителям лекарственных субстанций (API) было предложено создать новые центры в Бразилии, Мексике и Южной Корее путем сокращения затрат в Индии и Китае, куда были передислоцированы западные предприятия (из-за увеличения

Анализ рисков, связанных со вспомогательными веществами: ВХОДИМ ЛИ В НОВУЮ ЭРУ?

Статья из Annual Industry Report 2014, CPhl Pharma Insights



Brian Carlin, директор по открытым инновациям компании FMC

*Тот, кто не знает и не осведомлен о своем незнании, – глупец, – избегай его.
Тот, кто не знает и осведомлен о своем незнании, – ребенок, – научи его.
Тот, кто знает и не осведомлен о своем знании, – спящий, – разбуди его.
Тот, кто знает и осведомлен о своем знании, – мудрец, следуй за ним*

Эта древняя поговорка очень подходит для классификации рисков, связанных со вспомогательными веществами. Следует избегать как тех, кто поставляет такое сырье в качестве вспомогательных веществ без знания фармацевтических требований, так и тех, кто использует вспомогательные вещества в фармацевтических целях без понимания их значения, особенно если это встречается в тандеме.

Международный совет по фармацевтическим вспомогательным веществам [1] (IPEC) и другие стремятся определить роль вспомогательных веществ в создании фармацевтических продуктов. Сегодняшний принцип IPEC – тотальный контроль вспомогательных веществ [2] необходимо продолжать. Управление рисками, или риск-менеджмент вспомогательных веществ должен быть направлен на:

- обеспечение безопасности;
- целостность системы поставок;
- снижение технологического риска.

Присущая вспомогательному веществу безопасность соотносится с уровнем воздействия на человеческий организм. Наличие фармакопейной монографии является необходимым условием для регуляторной оценки безопасности как части процедуры подачи документов в целях получения торговой лицензии на готовый продукт. В течение долгого времени отсутствие отдельного регуля-

торного одобренного механизма для вспомогательных веществ было барьером для создания химически новых вспомогательных веществ. IPEC адресовала эту задачу IQ Консорциуму и ассоциации aBiopharma, которые сотрудничают в направлении стимулирования развития усовершенствованного регулирования для создания новых вспомогательных веществ в США.

Происхождение вспомогательного вещества и целостность системы поставок также являются решающими и важными для безопасности. Если субъект не сертифицирован по правилам Надлежащей производственной практики, Надлежащей практики дистрибуции (IPEC GMP [3] / GDP [4] Guides) и контроля изменений (IPEC Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients [5]), то существует потенциальный риск контаминации, фальсификации, замены, наличия незаявленных примесей и / или разложения. Самого по себе соотвественства фармакопейной монографии недостаточно, чтобы гарантировать качество продукта при использовании человеком. Следует всегда помнить, что соответствие спецификации фармакопейной монографии сопряжено с риском изолированной попытки экономически обоснованной фальсификации.

«Вследствие глобальной природы нашего бизнеса поставки через третьих лиц стали обычной и приемлемой практикой. Поэтому в каждом



случае очень важно понять систему поставок, сложности в функционировании которой могут привести к минимизации или потере информации и, таким образом, к отсутствию контроля. Необходимо понять и полностью знать систему поставок для вспомогательных веществ и активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), чтобы определять слабые места и гарантировать, что мы можем запланировать и применить лучшие средства управления» [6].

Вспомогательные вещества зачастую более сложные, чем простые синтетические химические субстанции. Они могут быть многокомпонентными, полимерными и полидисперсными. Состав, физические и функциональные свойства при определенном применении могут зависеть от происхождения, истории производства, схем синтеза и сырья.

Сложность соединений не всегда может быть адекватно отражена поставщиком или в фармакопейной монографии. Поэтому в IPEC существует разработанное руководство по составу вспомогательных веществ [7]. Для простых растворов химических реагентов (например, буферных) достаточно учитывать спецификацию. Для более сложных вспомогательных веществ, особенно в отношении твердых веществ, важен не только сертификат анализа. В Европе в отношении АФИ запрещено полагаться исключительно на соответствие монографии Европейской Фармако-

пеи (EP) без сертификата соответствия производителя. Это не является обязательным требованием для вспомогательных веществ (и не все вспомогательные вещества имеют монографии в EP).

Соблюдение целостности и отслеживаемости систем поставки вспомогательных веществ значительно усложнено глобализацией и аутсорсингом. Отравление диэтиленгликолем (ДЭГ) было толчком к принятию в США в 1938 г. закона «О продуктах питания, лекарствах и косметических средствах». Продолжительное подмешивание в глицерин ДЭГ по прошествии 70 лет предопределило в 2007 г. требование FDA о проведении спецификационного теста, который включает определение предельно допустимых количеств ДЭГ и ЭГ во всех контейнерах партии глицерина. Такой подход был распространен на монографии нескольких вспомогательных веществ с похожими проблемами, а инициатива FDA / USP по модернизации монографии для дюжины вспомогательных веществ находится в стадии реализации [8]. Возрастает интерес властей к добавлению спектральных методов к монографиям на вспомогательные вещества. Несмотря на то, что на основании выполнения дополнительно внесенных в монографии тестов невозможно предвидеть наличие всех будущих примесей, это все же усложняет экономически мотивированную фальсифика-



расходов на соблюдение регуляторных требований и трудовые ресурсы). Особенно «горячим» рынком стала Африка, демонстрирующая темп роста в регионе, который, согласно прогнозам, в ближайшие 5 лет опередит другие страны мира. В соответствии с докладом Дэна Роузена (Dan Rosen) (компания IMS Health) в Африке находятся 6 из 10 самых быстро развивающихся стран мира, и этот регион станет ключевым рынком роста для фармацевтических компаний. Докладчик отметил, что развитие в этом регионе является все же неравномерным и наибольшие возможности сосредоточены в 10 крупнейших африканских городах, охватывающих 20 – 30 % (USD 6 – 9 млрд) рынка. Компании, которые заходят в эти регионы с ориентированным на результат, целенаправленным подходом и учитывают местную специфику, быстро займут свое место на рынке и получат широкие возможности. Ключевой момент – дистрибуция, и любая компания, которая ищет здесь выход на рынок, должна знать, насколько ее ассортимент соответствует спросу потребительского сегмента на местном уровне.

Владимир Красников, генеральный директор компании Russian Pharamlicensing Group, отметил, что в странах СНГ приближающееся образование Евразийского экономического сообщества (ЕЭС), которое состоится в январе 2015 г., рассматривается в качестве основного этапа увеличения роста в регионах. При этом Россия как главный экономический центр влияния регионов планирует к 2020 г. внедрить стратегию поддержки местных производителей лекарственных препаратов.

В настоящее время среди работников сектора наблюдается новая профессиональная динамика, отличительной чертой которой являются женщины-руководители, формирующие новые объединения и изменяющие существующую гендерную ситуацию. Совместный женский завтрак на CPhI, организованный в рамках мероприятия, ознаменовал первое из череды событий, которые будут проводиться в глобальном масштабе. Подобные новаторские



неформальные встречи рушат преграды, открывая полемику и предоставляя возможности для расширения полномочий женщин и внесения различных изменений.

Завтрак был «отличной возможностью пообщаться с единомышленниками, влюбленными в свое дело, о том, как принести пользу своей компании и стать примером для подражания, остро необходимым для того, чтобы в науке было больше женщин», – отметила **Хеена Додия** (Heena Dodhia), директор компании Ernst & Young.

Из материалов конференций и согласно полученным результатам ежегодного отчета CPhI следует, что контрактные производственные организации в большей степени формируют приоритеты, чем сырьевые подходы к фармацевтическому производству – как средние, так и крупные фармацевтические предприятия «уходят» от вопросов затрат и нацеливаются на контрактные организации, которые лучше отвечают внутренним требованиям, предъявляемым к потенциалу и технологии. На протяжении всей выставки CPhI Worldwide 2014 мероприятие использовало свой уникальный имидж места встречи представителей мировой индустрии, чтобы устанавливать и продвигать передовые тенденции и анализировать результаты при помощи различных конференций. На предварительных конференциях прозвучали программные и внепрограммные выступления на темы поиска источников снабжения API, стратегического партнерства, генериков, биоаналогов, доставки лекарственных средств, биофармации, вспомогательных веществ и онкологии, в которых приняли участие более 45 иностранных докладчиков от наиболее передовых компаний отрасли, включая IMS Health, Catalent, Pharmexcil, IPEC, а также известных во всем мире Sandoz и DSM.

Апарна Датт Шарма (Aparna Dutt Sharma), генеральный директор компании IBEF: «Индийская фармацевтическая экономика находится в исключительном положении в сравнении со всем

ми». Безопасность системы поставок вспомогательного вещества была усилена благодаря принятию документа US FDA Safety & Innovation Act в 2012 г. [9], в соответствии с которым необходимо осуществлять регистрацию всех изготовителей вспомогательных веществ, независимо от страны происхождения, с возможностью в дальнейшем их контроля с учетом требований, предъявляемых к пакету регистрационных документов (ANDA / NDA). Безопасность цепи поставки вспомогательных веществ в ЕС также была обеспечена Законом против фальсификации лекарственных средств [10].

Использование только одобренных вспомогательных веществ от фармацевтически ориентированных производителей и дистрибьюторов важно для качества готового продукта и безопасности пациентов, однако не устраняет другие производственные риски, связанные со вспомогательными веществами. Фармацевтическое качество, как правило, является высоким (6σ), но это, скорее, благодаря инспекции и отбраковке, а не производственной эффективности: уровень 2 – 3σ не выдерживает сравнения с другими регулируемыми отраслями промышленности. Вспомогательные вещества – потенциальный источник риска для производственного качества. Сложность как вспомогательного вещества, так и готового фармацевтического продукта, а также их возможное взаимодействие часто недооцениваются. Технологический риск, даже несмотря на опыт специалистов в области работы со вспомогательными веществами, может привести к непредвиденным взаимодействиям, эффектам, вариабельности свойств, отклонениям качественных характеристик готового препарата или к появлению таких предпосылок.

При качественной разработке продукта специалисты учитывают известные факты, но не могут предусмотреть все неизвестные риски. Использование вспомогательных веществ удовлетворяет потребности до появления непредвиденного обстоятельства в соответствии с теорией Черного лебедя [11]. Несмотря на успешный опыт работы, проделанной ранее, невозможно предсказать все возможные обстоятельства в будущем. Выражаясь иначе, отсутствие доказательства проблемы не подтверждает отсутствия самой проблемы.

Непредсказуемости, опосредованные вспомогательными веществами, включая неизвестные свойства и вариабельность, детально уже рассмотрены [12]. Невозможно оценить надежность разработки с учетом влияния вспомогательного вещества, если в эксперимент привносится неизвестный фактор, который не описан в сертификате контроля качества и ограничен серией вспомогательного вещества, как бывает при выборе поставщика перед подачей пакета регистрационных материалов. Данную неопределенность, которая представляет потенциальную угрозу, можно нивелировать, но для этого необходимо заблаговременно обсудить ряд вопросов с производителем вспомогательного вещества или его уполномоченным дистрибьютором. Программа компании FMC «QbD Express®» (QbD – Quality by Design) является примером обучения поставщиков вспомогательных веществ. Данная инициатива помогает производителям вспомогательных веществ донести до своих конечных клиентов целевую информацию, которая помогает нивелировать неопределенности, связанные со вспомогательными веществами, и предупредить, таким образом, возникновение возможных проблем.

Более высокий технологический риск вызывает потенциальное влияние вспомогательного вещества на качественные характеристики готового продукта. О таких уязвимых местах в продукте, как правило, не знают ни производители, ни пользователи вспомогательных веществ. Они подобны сбоям в программном обеспечении и являются следствием сложностей компонентов системы и ее взаимодействия. Чтобы нивелировать подобную неопределенность, необходимо работать на опережение, прежде чем это повлияет на качество продукта. В связи с этим у фармацевтически ориентированных производителей и / или поставщиков вспомогательных веществ должны быть руководства по оптимизации дизайна разработки продукта с учетом связанных со вспомогательным веществом рисков.

Международная конференция по гармонизации (ICH) определяет критичность с точки зрения серьезности и вероятности ее выявления, но не учитывает такое простое физическое / математическое определение

критичности, как переход между двумя состояниями. Влиянию отдельных свойств вспомогательных веществ часто начинают уделять внимание только после того, как качественные характеристики готового фармацевтического продукта выходят за пределы лимитов спецификации. В противном случае им могут не уделять должного внимания.

Противоречивые технологические цели являются другим источником критичности. Чем ближе свойства продукта, опосредованные рецептурой, к границам спецификации, тем в большей степени вариативность свойства вспомогательного вещества влияет на качество продукта. Поэтому рекомендуется исследовать влияние изменения концентрации вспомогательного вещества в диапазоне от ± 50 до $\pm 5\%$ (от выбранного количества) на соответствие рецептуры критериям спецификации. Показательным примером, демонстрирующим влияние незначительного изменения количества вспомогательного вещества в рецептуре, является полимер, который изменяет кинетику высвобождения из лекарственной формы.

Во время разработки исследователь делит вспомогательные вещества, как правило, на «критичные» и «некритичные». Такой подход повышает риск влияния так называемых некритичных вспомогательных веществ, особенно при отсутствии соответствующей стратегии контроля. Согласно лучшим практикам, на поздних стадиях планирования эксперимента (DoE – Design of Experiments) особое внимание уделяют «критичным» вспомогательным веществам. Благодаря данному подходу выявляют влияние вариаций в составе рецептуры на качественные характеристики конечного продукта.

Распространенная ошибка – предполагать, что беспроblemное использование «некритичных» вспомогательных веществ во время разработки подтверждает, что они не важны. Рекомендуем в стратегию контроля включить все вспомогательные вещества, входящие в рецептуру. Опорой данной стратегии станет своевременное обсуждение с поставщиками критических для вашего продукта характеристик вспомогательного вещества.

Регулятор уделяет повышенное внимание аспектам влияния вспо-

могательных веществ, предоставляемых в пакете регистрационных материалов. Если предоставлена информация только в отношении компонентов рецептуры и соответствия требованиям Фармакопеи, то эксперт не может оценивать влияния вспомогательного вещества. Институт исследований качества продукции (PQRI) принимает без дальнейшего обоснования как наивысшую категорию риска заявителя соответствие спецификации Фармакопеи или поставщика [13].

Клиенты часто жалуются на качественные показатели, находящиеся близко к границам спецификации. Такое часто случается, когда производитель вспомогательного вещества выпускает эпизодические серии. На предприятиях с постоянным производством качественные показатели находятся близко к центру пределов спецификации. IPEC, в свою очередь, разрабатывает руководство по отбору проб [14].

Прогноз неудач также вызывает затруднения. «Титаник» и «Олимпик» разрабатывались как однотипные судна, однако последнее имело прозвище «Надежный Старый» и ушло в отставку спустя 25 лет. Оценка качества в большей степени предназначена для фармацевтического производства, чем для заявки на регистрацию. С этой целью была введена инициатива FDA «О безопасности и инновациях» (FDA SIA – Food and Drug Administration Safety and Innovation Act) статьи с 704 по 706 [9]. Если у заявителя выявлен большой процент брака, то он попадает в категорию высокого риска. Те, кто стремится к улучшению качественных показателей производства, подвергаются меньшему контролю со стороны FDA, а это, в свою очередь, невозможно без углубленного понимания влияния вспомогательных веществ и более тесного сотрудничества с поставщиками. Таким образом, инвестиции в совершенствование качества продукции компенсируются меньшим вниманием регулятора к компании и отсутствием необходимых проводимых предписанных регулятором контролирующие действия.

Влияние на будущее вспомогательных веществ

Для разработки нового вспомогательного вещества существуют такие барьеры. Разработка химически но-



остальным миром и поэтому мы всегда принимаем участие в работе выставки CPhI. Данное мероприятие является центральным событием в жизни фармацевтической отрасли и в этом году мы решили презентовать организацию India Responsible Healthcare Trust мировому фармацевтическому сообществу».

Объединив в себе четыре различные выставки (CPhI Worldwide, P-MEC, InnoPack и ICSE), мероприятие в настоящее время твердо заняло позицию места встречи и ведения бизнеса, будучи барометром мировой фармацевтической промышленности. Выставка этого года организовала рекордное количество (22!) павильонов по всему миру, чтобы осветить различные перспективы и страны каждого континента, включая Китай, Индию, США и Бразилию.

Крис Килби (Chris Kilbee), директор группы CPhI: *«В этом году выставка CPhI Worldwide стала наиболее успешным шоу в истории UBM с большим количеством участников и посетителей, ведущих бизнес, чем когда-либо раньше. Также отрядно, что наши доклады, информационные материалы, фармацевтические инсайт-брифинги и конференции в рамках выставки использовались индустрией для определения тенденций будущих лет. Мы планируем продолжить расширение мероприятия и, самое главное, укрепление его положения в качестве основного катализатора развития отрасли, при помощи которого в течение ближайших лет можно делиться знаниями, инновационными решениями и вести бизнес. Мы сейчас наблюдаем появление удивительных новых разработок и развивающихся рынков, образовавшихся в Африке, Бразилии и России, наряду с авторитетными производителями из Европы, Америки, Индии и Китая. Благодаря выставке CPhI Worldwide существует место встречи представителей фармацевтической отрасли со всего мира, предназначенное для того, чтобы знакомиться, сотрудничать и двигать индустрию вперед. Большая честь и гордость – наблюдать в ходе празднования нашей 25-й годовщины, насколько важным мероприятием является для фармацевтического бизнеса во всем мире».*

www.cphi.com



вого вспомогательного вещества, как и нового лекарственного препарата, влечет за собой расходы на исследование по оценке безопасности, однако регуляторный механизм для последующего его рассмотрения и утверждения как фармацевтического вспомогательного вещества отсутствует. Разработчик нового вспомогательного вещества вынужден убеждать фармацевтическую компанию ввести новое вспомогательное вещество в их новый продукт, чтобы оно было рассмотрено как часть заявки на регистрацию лекарственного средства [15]. Поскольку фармацевтические компании минимизируют риски, то немногие будут к этому готовы, следовательно, нормативно-правовая среда будет продолжать тормозить развитие новых вспомогательных веществ. За прошлые два десятилетия только три химически новых вспомогательных вещества были запущены на рынок:

- сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (sulfobutyl ether β -cyclodextrin), который был включен в состав лекарственного средства;
- сложный эфир гидроксистеариновой кислоты и ПЭГ (Solutol® HS15) также был включен в состав лекарственного средства, но риски, связанные с его введением, были снижены при помощи процедуры «Оценки безопасности новых вспомогательных веществ» (IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure) [16, 17]. Это позволяет независимой группе токсикологов дать заключение, которое может быть представле-

но в FDA. Это не регистрационное удостоверение, но освещение какой бы то ни было проблемы, касающейся безопасности на ранних стадиях, снижает риск того, что новое вспомогательное вещество задержит внедрение лекарственного средства;

- новый сополимер (Soluplus®), разработанный для экструзии расплавов, был запущен в 2009 г.

Альтернативой химически новым вспомогательным веществам является разработка новых комбинаций уже известных. В процессе совместной переработки комбинации вспомогательных веществ получают физическую смесь веществ (сопроцессные вспомогательные вещества) со свойствами, превосходящими таковые их простой смеси. Примером могут служить вспомогательные вещества, полученные посредством распылительной сушки. Поскольку полученные таким образом вспомогательные вещества не являются новым химическим соединением, то не существует реального регуляторного барьера для их использования.

На практике только после того как прецедент использования установлен и последовала монография, такое вспомогательное вещество начинают широко использовать. Это может на 5 – 10 лет удлинить период разработки вспомогательного вещества, что значительно сокращает срок действия патента. В отличие от дополнительной эксклюзивности патента фармацевтического препарата согласно закону Хатча – Ваксмана (чтобы компенсировать длительную разработку и сроки регистрации) у вспомогательных веществ нет такого механизма для продления действия патента.

Фармакопея США (USP) приняла попытку способствовать монографиям сопроцессных вспомогательных веществ, издавая руководство по разработке монографий [18]. Они также позволяют разрабатывать монографии, находящиеся на рассмотрении параллельно с промышленным внедрением и оценкой FDA NDA / ANDA. Как только прецедент использования установлен, статья становится официальной, что откладывает на значительный срок дату публикации. К сожалению, Европейская Фармакопея не допускает монографии вспо-

могательных веществ, находящихся под охраной патента.

USP предполагала, что преимущества от использования нескольких составных компонентов в сопроцессных вспомогательных веществах будут способствовать их использованию вследствие:

- снижения вариабельности свойств рецептуры и минимизации влияния на качество готового продукта;
- превосходства свойств сопроцессных вспомогательных веществ над простой физической смесью исходных компонентов;
- снижения риска получения продукции субстандартного качества;
- увеличения использования непрерывного производства, где сложность измерительного дозирования становится слишком высокой для большого количества вспомогательных веществ. Сопроцессные вспомогательные вещества фиксируют однородность нескольких компонентов, что особенно важно при низкой дозе.

Ранее уже было проведено разделение индустрии вспомогательных веществ на две группы [19]:

- высокотехнологичные вспомогательные вещества с высокой функциональностью и высокой стоимостью, которые развиваются в сотрудничестве с фармацевтическими фирмами подобно АФИ;
- вспомогательные вещества в ключе сырьевого сектора.

Для биотехнологии требуется сырье более высоких стандартов, но роль вспомогательных веществ может быть в большей степени связана с их взаимодействием с АФИ, чем при разработке молекул малой величины. Исследование молекулы маленького размера в гораздо меньшей степени зависит от вспомогательного вещества, что впоследствии позволяет разрабатывать различные дозированные формы, тогда как разработанные биотехнологов более чувствительны к используемым в эксперименте вспомогательным веществам. Вспомогательные вещества традиционно расценивают как фармакологически инертные, но «активные» вспомогательные вещества могли бы впоследствии стать областью для исследований и разработок. Ведь сколько существует так на-

зываемых плохо проницаемых лекарственных средств. Помимо этого широкий диапазон вспомогательных веществ может быть предложен в качестве ингибиторов Р-гликопротеина [20].

Известны прецеденты, когда фармацевтические подразделения компаний, главный бизнес которых находится за пределами фармацевтического сектора, уходили с рынка. Их уход повлек за собой уход с фармацевтического рынка 41 из 103 производителей лекарственных препаратов [19]. В обзоре PQRI 2006 г. сообщается о трудностях в поиске производителя вспомогательного вещества, качество которого соответствует стандартам национально-го формуляра USP [21].

Термин «сырье» подразумевает взаимозаменяемость независимо от происхождения. Обзор PQRI 2006 г. продемонстрировал отсутствие такой взаимозаменяемости у 76 % производителей фармацевтической продукции, вынужденных проводить дополнительные тесты для определения стабильности вспомогательных веществ и их пригодности для своих целей [21]. Наряду с функциональностью и технологичностью проблемы были связаны со стабильностью и примесями. Вызвало удивление, что 25 % производителей для ответа на вопрос «подходит ли альтернативное вспомогательное вещество?» прибегают к лабораторным или опытно-промышленным сериям.

Реализовывать вспомогательные вещества, основываясь исключительно на соблюдении фармакопейных условий, будет все проблематичнее, так как:

- фармакопейная монография не принимает во внимание целевое назначение вспомогательного вещества;
- вопрос о необходимости соблюдения требований GMP даже не обсуждается;
- использование только фармакопейной спецификации упрощает экономически мотивированную фальсификацию;
- существует потенциальная возможность влияния на качество готового продукта.

«Основная проблема, которую мы выделили, это неспособность рынка констатировать и вознаграждать качество. Отсутствие воз-

Ссылки:

1. www.ipecamericas.org
2. Schoneker D.R. (2013). Increasing Focus on Excipient Quality Worldwide – Total Excipient Control (TEC) – A Pathway to Increased Patient Safety. *Pharma Times*, 45 (3), 54 – 56.
3. The Joint IPEC–PQG Good Manufacturing Practices Guide.
4. The IPEC Good Distribution Practices Guide.
5. The IPEC Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients.
6. Singer D.C. A Strategy for Developing Robust Pharmaceutical Microbiological Control. *Amer Pharm Review* Aug 27, 2012.
7. The IPEC Excipient Composition Guide – 2009.
8. www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/key-issues/2012-07-02_fda_letter-monograph-modernization_list-excipients.pdf
9. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). 2012, July 9.
10. Directive 2011 / 62 / EU of the European Parliament and of the Council of 8 June, 2011.
11. NN Taleb *The Black Swan: The Impact of the Highly Improbable*, 2nd Ed, Random House Publishing Group, NY, 2010.
12. Carlin BA. Quality Risk Management of Compliant Excipients. *J. Excipients and Food Chem.* 2012. 3 (4), 143 – 153.
13. ISPE Discussion Paper PV Stage 2 Number of batches v2
14. The IPEC QbD Sampling Guide.
15. Moreton RC. Tablet excipients to the year 2001: A look into the crystal ball, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1996, 22, (1), 11 – 23.
16. www.ipecamericas.org/content/ipec-novel-excipient-evaluationprocedure
17. Ku S, Velagaleti R. Solutol HS15 as a Novel Excipient, *Pharmaceutical Technology*, 2010, 108 – 110.
18. Block L.H., Moreton R.C, Apte S.P., Wendt R.H., Munson E.J., Creekmore J.R., Persau, I.V., Sheehan C. and Wang H. Co-processed Excipients, *Pharmacopoeial Forum*, 2009, 35 (4), July–Aug., 1026 – 1028.
19. Hogan J. www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/Excipientindustry-s-future-under-debate Feb 2005.
20. Bansal T, Akhtar N, Jaggi M, Khar R, Talegaonkar S. Novel formulation approaches for optimizing delivery of anticancer drugs based on P-glycoprotein modulation. *Drug Discovery, Today* 14 (21/22) November 2009.
21. PQRI survey (2006). Findings of pharmaceutical excipient testing and control strategies, used by excipient manufacturers, excipient distributors and drug product manufacturers www.scribd.com/doc/187212160/XWG-Survey-Report-FINAL14Sep06.
22. Woodcock J., Wosinska M. Economic and Technological Drivers of Generic Sterile Injectable Drug Shortages. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (7 November 2012).

награждения за качество может укрепить ценовую конкуренцию и поощрить изготовителей сдерживать затраты посредством минимизации инвестиций в качество» [22]. С развитием представления о системе поставок и технологических рисках информационная ценность вспомогательных веществ

будет повышаться. «Во всем мире вспомогательные вещества производятся в разнообразных формах и со множеством различных свойств. Приобретайте знания о вспомогательном веществе, как будто это ваш собственный продукт, поскольку это очень важно для разработки» [6]. ■