

Комплексная экспертная оценка в фармацевтической отрасли: выявление ранних (предупредительных) сигналов или запоздалой оптимизации

Д-р **Анне Эттнер** и д-р **Норберт Пёллингер**,
Фармацевтическая служба компании «Глатт»,
«Глатт ГмБХ», Бинцен

Резюме

Исследование и оценка фармацевтической продукции и производственных процессов являются многоэтапным процессом, требующим привлечения экспертов, которые являются компетентными специалистами в соответствующих областях.

Комплексная экспертная оценка (КЭО) (Technical Due Diligence – TDD) представляет собой тщательное исследование какого-либо фармацевтического продукта или технологических аспектов производственного процесса, включая технологию продукта, технологический процесс или технологию производства, а также информационно-коммуникационную технологию. В данной статье представлена интеллект-карта, которая демонстрирует аспекты оценки фармацевтического продукта или технологии производства и иллюстрирует их конкретными примерами.

1. Введение

Термин «комплексная экспертиза» (Due Diligence – DD) впервые появился в США в Законе о ценных бумагах 1933 г., который регламентирует ответственность лиц, осуществляющих предложение и продажу ценных бумаг, и ссылается на «комплексную экспертизу», необходимую для проверки существующих рисков.

В фармацевтической промышленности оценку в том числе риска проводят, например, при приобретении компаний или их структурных подразделений либо при получении лицензионных досье или государственной регистрации. В дополнение к технической оценке осуществляют также правовую, финансовую и налоговую оценку.

КЭО означает проведение должным образом тщательной оценки риска технологии, причем к «технологии» в данном случае относятся все специальные знания, приемы, методы и производственные мощности, используемые в производстве продуктов [1]. Следовательно, технология «присутствует» практически в любой деятельности компаний при формировании стоимостных цепочек. Согласно данным работы Pfeiffer [2], технологию можно подразделить на три типа. Первый тип – это технология продукта, которая охватывает все технологии данного продукта и разработки нового. Второй тип – это технология производства, включающая все технологии, которые относятся к производству. Сюда входят технологии обслу-

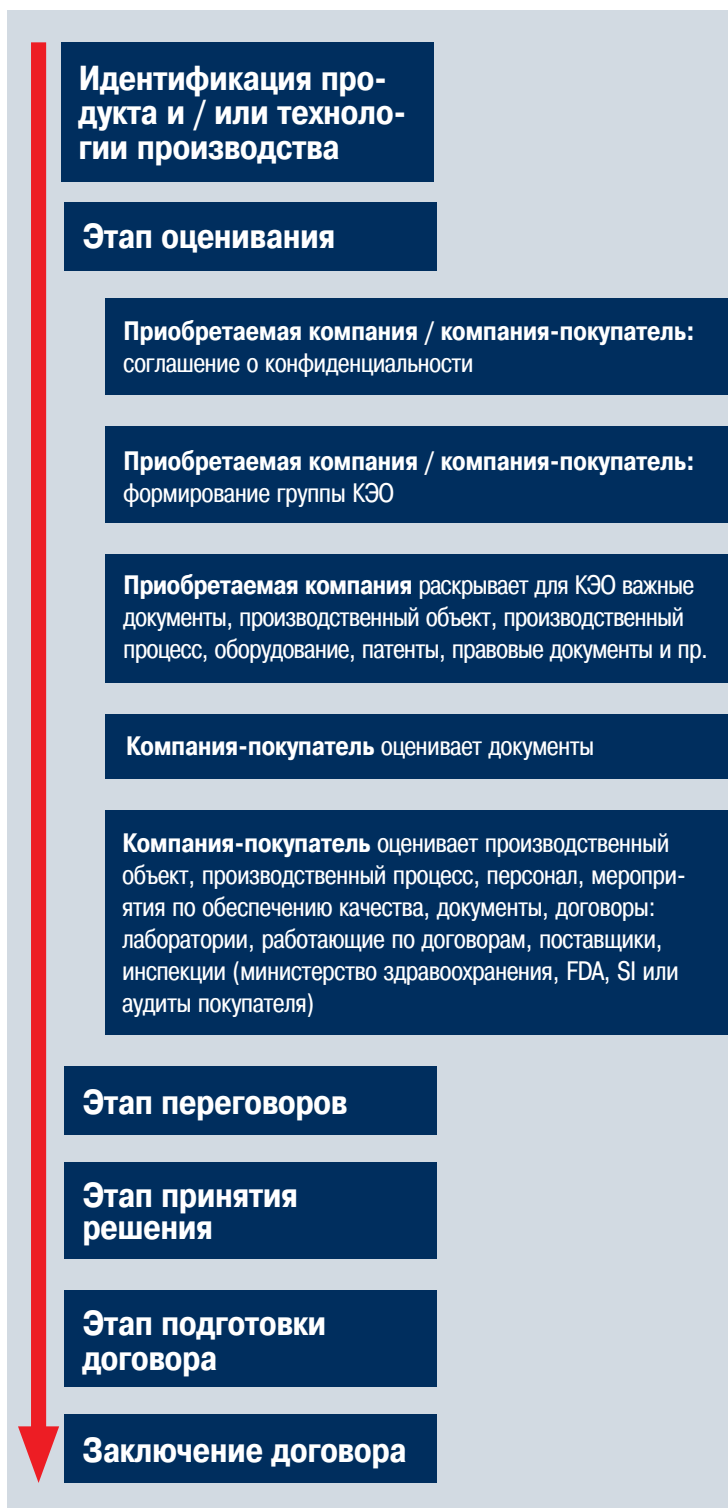


Рис. 1. Процедура КЭО (Эттнер А., Эттнер Н.)

GMP в отношении ЛП и наполнителей (например, письма с предупреждениями от FDA), то квалификация поставщика сырья ставится под сомнение. Для компаний, которые были уличены в грубых нарушениях действующих нормативов GMP (например, со стороны FDA), потребуются особо строгая оценка соблюдения действующих стандартов качества.

Дальнейшие типичные вопросы, относящиеся к исходным материалам, таковы:

- Всегда ли качество партий ЛП, выпущенного производителем, является одинаковым (устойчивость партий)?
- Как выглядит профиль распределения примесей?
- Имеются ли критические аспекты в отношении биоэквивалентности и полученного в результате ЛП? Может потребоваться проведение исследований по биоэквивалентности с различными партиями активного вещества и, возможно, даже с наполнителями.
- Доступен ли мастер-файл ЛП?
- Адекватны и утверждены ли аналитические методы, применяемые для получения характеристик активного вещества?
- Соответствуют ли представленные документы современным требованиям Надлежащей практики документирования?
- Все ли примеси были идентифицированы и оценены в токсикологическом аспекте?
- Используются ли новые и недостаточно исследованные наполнители?
- Насколько охарактеризованы используемые наполнители по совместимости и токсичности?
- Составлен ли план обеспечения непрерывности бизнеса или резервная производственная база?
- Есть ли несколько поставщиков исходных материалов?

Кроме того, в соответствии с разделом 11 законодательного документа AMWHV¹ необходимо проверить, была ли проведена оценка риска при выборе исходных фармацевтических материалов и документирована ли она для каждого используемого активного вещества и наполнителя.

Активные вещества с хиральностью, изоморфностью, полиморфизмом, гигроскопичностью, растворимостью и устойчивостью комплексных соединений, а также со световой и температурной чувствительностью должны пройти строгую оценку с учетом вопросов нормативно-правового регулирования.

Разбор конкретного примера № 1

Оценка исходных материалов

В рецептуре таблетки ингибитора протонного насоса (ИПН) с контролируемым высвобождением был использован высокорастворимый в воде солевой дериват. В дополнение к очень хорошей водорастворимости активное вещество как таковое имело определенное процентное содержание связанной

воды в кристаллической форме (приблизительно 5 %). Заказчик поставил условие, чтобы разработчик договора не использовал органические растворители в процессе фармацевтического производства. Для введения активного вещества в нейтральную исходную гранулу и последующего нанесения защитного покрытия перед дальнейшим нанесением кишечнорастворимого покрытия было предусмотрено использование концепции комплексной рецептуры. После нанесения дополнительного слоя защитного покрытия необходимое количество гранул было заключено в желатиновые капсулы.

Капсулы прошли испытание на устойчивость. Было обнаружено, что гранулы в капсулах неустойчивы. Всего после двухнедельного хранения при температуре 40 °C и относительной влажности 75 % гранулы потеряли резистентность к воздействию кислоты желудочного сока (высвобождение активного вещества – > 10 % через 2 ч нахождения в 0,1N растворе HCl). Активное вещество, очевидно, перемещалось на поверхность гранул и распадалось (рис. 3). По результатам двойного исследования с использованием методов электронной микроскопии и рентгеновской спектроскопии было установлено, что активное вещество присутствовало в каждом слое гранулы.

Субоптимальные условия процесса при нанесении защитного покрытия и кишечнорастворимого покрытия на гранулы с активным веществом приводили к тому, что водорастворимое активное вещество, очевидно, перемещалось в вышележащие слои функционального покрытия с последующей неустойчивостью активного вещества, то есть полученных в результате такого процесса гранул.



Рис. 3. Выраженное изменение цвета и слипание гранул свидетельствуют о расщеплении и распаде активного вещества

Чтобы предотвратить перемещение активного вещества через слои защитных покрытий гранулы, условия процесса были оптимизированы и адаптированы. Формирование слоя активного вещества происходило первоначально в условиях очень сухого процесса во избежание даже минимальной растворимости активного вещества. При нанесении покрытия в псевдооживленном слое сухие условия достигаются при более высокой температуре входящего воздуха и низкой интенсивности напыления.

Таким образом, оказалось возможным предотвратить перемещение активного вещества через покровные слои гранулы и обеспечить соответствие требованиям, предъявляемым к устойчивости.

2.2. Оценка фармацевтической рецептуры

Некоторые фармацевтические аспекты, важные для оценки фармацевтической рецептуры, представлены на рис. 4.

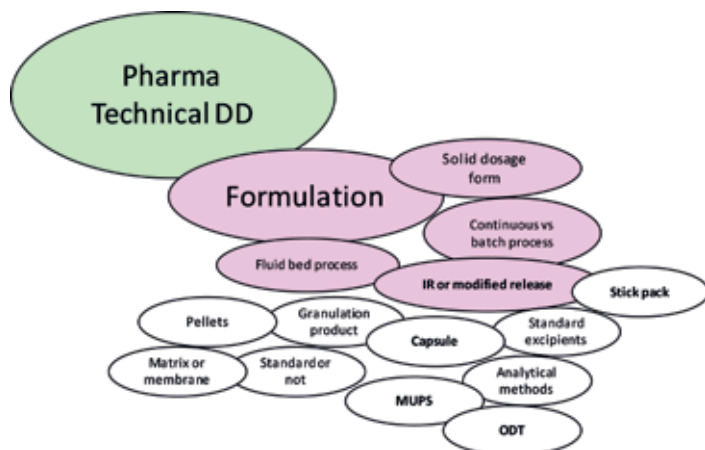


Рис. 4. Фармацевтические аспекты при оценке рецептуры (по Эттнер А.)

Оценка фармацевтической рецептуры должна включать выяснение того обстоятельства, вписывается ли дозированная форма в существующий портфель фармацевтической компании. В этой оценке, конечно, должны принимать участие высшее руководство и маркетинговый отдел компании. Если до сих пор компания производила только стерильные формы для парентерального введения, то твердые пероральные дозированные формы не будут вписываться в портфель продуктов. Кроме того, необходимо выяснить, возможно ли производство конкретного продукта на существующем оборудовании и при данных технических условиях. Даже производство «простого» гранулированного продукта в некоторых случаях может оказаться более сложным, чем предполагалось изначально, поскольку в производственном процессе могут быть использованы различные методы грануляции. Гранулят можно производить с помощью двух разных методов: влажной или сухой грануляции. Метод влажной грануляции включает грануляцию с большим усилием сдвига и грануляцию в псевдооживленном слое. Эти методы приводят к созданию продуктов грануляции, потенциально обладающих различными свойствами (плотность, форма, дезинтеграция), и, следовательно, таблеток разного качества (дезинтеграция, высвобождение активного лекарственного вещества).

Кроме того, оба метода грануляции требуют размещения на предприятии разных конструктивных и пространственных компонентов оборудования.

В дополнение к этому при КЭО необходимо рассмотреть, можно ли производить данную фармацев-

тическую рецептуру в наиболее простой форме (например, одномоментное высвобождение), или технические требования, предъявляемые к оборудованию и способу производства, являются более жесткими. Более «требовательные» продукты включают дозовые формы с модифицированным высвобождением активного вещества, оптимизированной растворимостью активного вещества и биодоступностью, специальные дозовые формы, такие как MUPS², ODT³ или индивидуальные упаковки в виде бумажной трубочки, а также дозовые формы с маскированием вкуса для детей и пожилых людей.

Кроме того, необходимо проверять, представлена ли будущая дозированная форма в действующей лицензии на осуществление деятельности по производству ЛП или необходимо дополнительное лицензирование. ■

Авторы

Доктор Анне Эттнер

Изучала фармацию в Университете Гумбольдта в Берлине и получила докторскую степень в Научно-исследовательском институте молекулярной фармакологии (FMP) в Берлине, после чего стала начальником лаборатории предварительной экспертизы лекарств в компании Merck KGaA в Дармштадте. Занимала должность руководителя в отделе управления качеством научной организации Capsulation NanoScience AG в Берлине. С 2004 г. работала в компании Glatt GmbH в Бинцене, а с 2004 по 2009 г. возглавляла отдел фармацевтической разработки в подразделении Glatt Pharmaceutical Services. В 2006 г. стала уполномоченным лицом, а с 2010 г. отвечает за работу учебных и фармацевтических служб.

Доктор Норберт Пёллингер

Изучал фармацию в Университете Людвига Александра в Эрлангене и получил докторскую степень в области фармацевтической технологии. С 1987 по 1995 г. работал в отделе фармацевтических разработок компании Bayer Leverkusen AG и был руководителем отдела, ответственного за производство материалов для клинических испытаний в международных клинических исследованиях. С 1995 г. работает в компании Glatt GmbH в Бинцене и отвечает за хозяйственное подразделение компании Glatt Pharmaceutical Services.



www.glatt.com
info.we@glatt.com

Продолжение статьи читайте в следующем номере



² Multiple Unit Pellet System – таблетки из микрокапсул с активным веществом.

³ Orally Disintegrating Tablet – таблетки, растворяющиеся во рту.