

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

Окончание, начало статьи читайте в №6 (65), 2017, стр. 62 – 65

Д-р Анне Эттнер и д-р Норберт Пеллингер, 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 фарма-

цевтического продукта или технологии производства и иллюстрирует их конкретными примерами.

2.3. Оценка производственного процесса

Оценка производственного процесса зависит от его сложности (рис. 5). Она должна включать вопросы технологии, длительность процесса, доступность производственных механизмов, время производства и производственные условия (например, стерильность, высокая мощность и т. д.).

Для оценки производственного процесса необходимо ответить на следующие вопросы:

- Наиболее ли оптимальная технология была выбрана для производимого продукта?

- Насколько практичен и эффективен производственный процесс?
- Основан ли он на научных принципах?
- Можно ли безопасно расширить производственный процесс до больших производственных масштабов?
- Имеет ли производство в нынешнем масштабе коммерческий смысл (рабочее время процесса)?
- Каковы сильные стороны, слабые стороны и риски производственного процесса?
- Какие проблемы возникают при возможном переносе процесса?

Разбор конкретного примера № 2

В данном случае описана рецептура гранул с модифицированным высвобождением активного лекар-

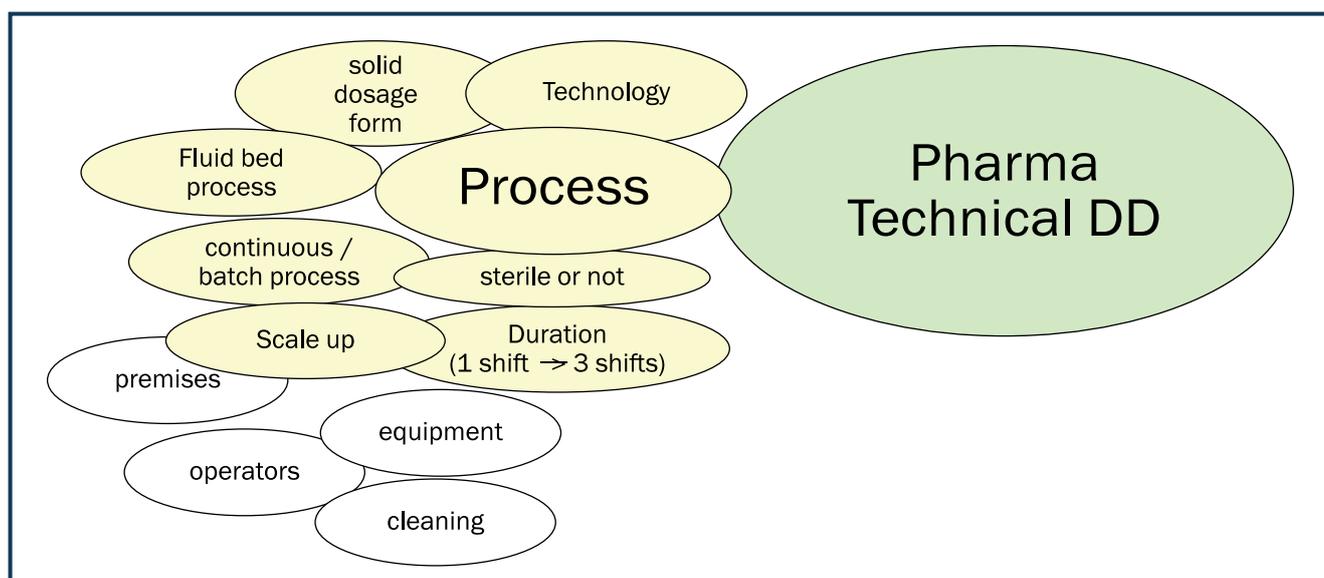


Рис. 5. Фармацевтические аспекты производственного процесса (А. Эттнер)

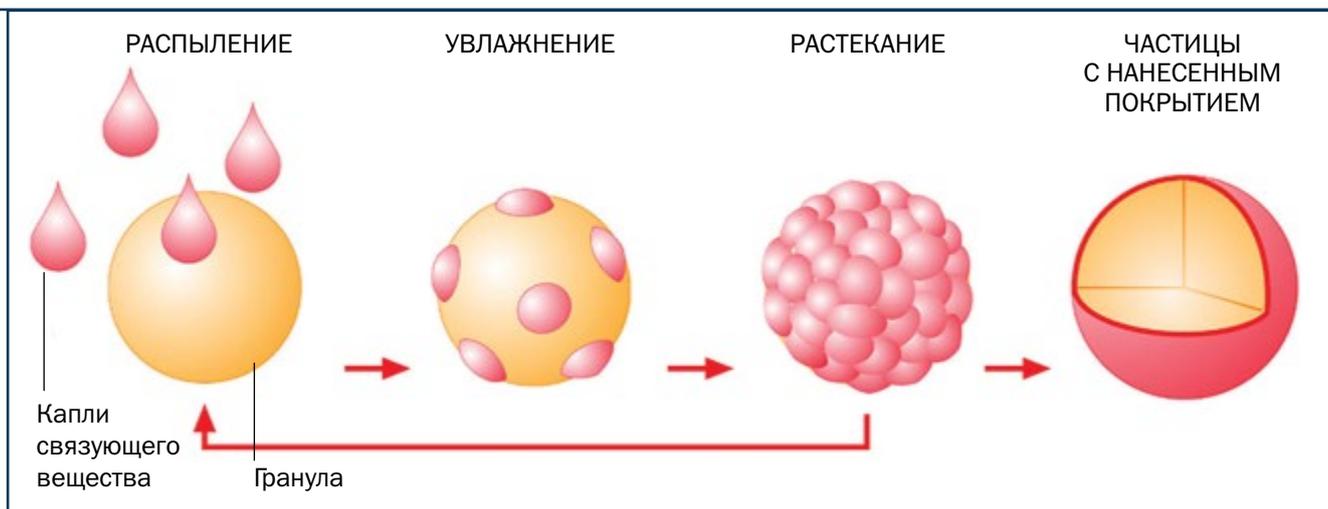


Рис. 6. Принцип покрытия гранулы

ственного вещества. На ядро гранулы с активным веществом была наложена очень тонкая пленка, предназначенная для контролируемого высвобождения активного вещества из ядра. В данном случае гранула с активным веществом была покрыта смесью органических полимеров, растворенных в органических растворителях.

Для облицовки гранул с активным веществом покровным лаком, контролирующим высвобождение, можно использовать несколько различных технологий. Кроме технологии псевдооживленного слоя Вурстера (или технологии распыления снизу), доступны другие технологии, такие как распыление сверху или распыление по касательной. Гранулы также можно покрывать оболочкой в перфорированном барабанном устройстве для нанесения покрытий, однако эту технологию используют главным образом для покрытия таблеток, то есть для структур большего размера. В процессе покрытия гранул использованы те же базовые принципы, что и во всех вышеупомянутых процессах (рис. 6).

Жидкость, содержащая один или более наполнителей, модифицирующих высвобождение, распыляется на исходное ядро с активным веществом. Покрывающая жидкость может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или расплавленный материал. На первом этапе поверхность гранулы ув-

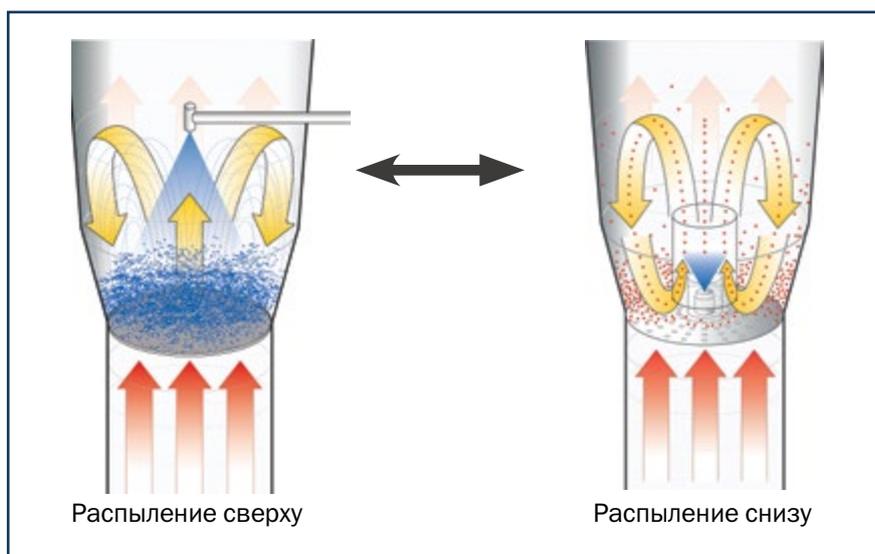


Рис. 7. Методики распыления в псевдооживленном слое сверху и распыления в псевдооживленном слое по Вурстеру (распыление снизу)

лажняется. Капли жидкости, распыляемые по поверхности гранулы, сливаются и образуют плотную пленку. Как состав, так и процесс покрытия необходимо разрабатывать очень тщательно, чтобы функциональное покрытие гранул каждый раз действовало одинаково.

Функциональная пленка в случае, приведенном в примере № 2, была нанесена с помощью метода псевдооживленного слоя по Вурстеру и в другом эксперименте – с использованием метода распыления сверху. Как показано на рис. 7, методика распыления сверху подразумевает распыление жидкости, которая поступает во входящий воздушный поток, в направлении сверху вниз. В отличие от этого методика псевдооживленного слоя

по Вурстеру, или методика распыления снизу, предполагает использование распылительного сопла, установленного в нижней части гранулятора. Наносимая жидкость распыляется в направлении воздушного потока процесса.

Ядра гранул с активным веществом были покрыты пленкой по методу распыления сверху и для сравнения – по методу Вурстера. Как и ожидалось, при использовании методики распыления сверху для достижения заданной скорости высвобождения активного вещества требуется значительно большее количество покрывающего пленочного материала, поскольку большая часть распыляемого раствора утрачивается из-за высыхания брызг.

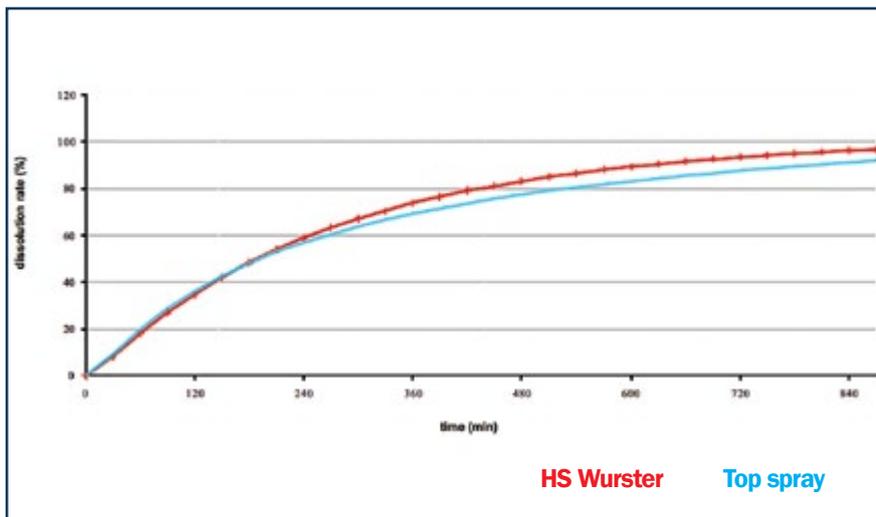


Рис. 8. Профили контролируемого высвобождения активного вещества из гранул, покрытых пленкой, при использовании разных методик распыления в псевдооживленном слое

В данном случае методика распыления в псевдооживленном слое по Вурстеру оказалась намного более эффективной: заданный профиль высвобождения активного вещества достигается при значительно меньшем расходе покровного материала, благодаря чему заметно сокращаются затраты времени на осуществление процесса.

Исходя из количества гранул с активным веществом при распылении снизу (методика Вурстера), желательный профиль высвобождения достигается после нанесения покрытия на 1,7 % твердых частиц (рис. 8). Но при использовании методики распыления сверху такой же профиль высвобождения активного вещества может быть достигнут только после нанесения покрытия на 10 % твердых частиц.

При рассмотрении примера, включающего процесс с органическими растворителями, экологические преимущества эффективной методики Вурстера становятся еще более очевидными: количество используемого растворителя можно уменьшить до 20 %.

Затраты производственного времени, необходимые для изготовления одной партии продукта с помощью методики распыления

сверху, соответствуют времени, потраченному на изготовление трех партий по методике Вурстера. Если еще раз вернуться к вопросам оценки производственного процесса (см. раздел «Вопросы оценки производственного процесса»), то решение использовать распыление в псевдооживленном слое по методике Вурстера связано с выбором самой подходящей технологии: практичный эффективный процесс на основе научных принципов, который может быть легко расширен и имеет коммерческий смысл. Распыление жидкости в том же направлении, что и поток воздуха, является идеальным для активных веществ (активное наслаивание) и создания функциональных пленочных покрытий. Благодаря этому достигается оптимальный выход продукта превосходного качества. При условии правильного выполнения процесса слипание гранул полностью исключено. В отличие от этого методика распыления сверху в псевдооживленном слое не подходит для создания покрытий. Вследствие своей конфигурации она является превосходной технологией для агломерации частиц, то есть для события, которого безусловно надо избегать при производстве гранул.

Разбор конкретного примера № 3

В этом примере показано, как концепция выбора подходящей рецептуры в сочетании с выбором оптимального производственного процесса может радикально снизить затраты производственного времени и улучшить устойчивость активного вещества в рецептуре. Необходимо было разработать гранулы с содержанием активного вещества 35 % и целевыми размерами ядра приблизительно от 700 до 1400 мкм. Активное вещество, используемое в процессе производства ингибитора протонного насоса (ИПН), демонстрировало очень низкую устойчивость в водных средах, поэтому необходимо было приложить максимальные усилия, чтобы избежать очень влажных условий процесса.

При использовании классической методики распыления в псевдооживленном слое по Вурстеру водную суспензию, содержащую активное вещество, наносят на исходные ядра. Для получения гранул с высоким содержанием активного вещества необходимы относительно долгий процесс и длительное время распыления. В описанном случае нанесение активного вещества потребовало увеличения массы приблизительно на 320 %. Даже при оптимизированных условиях для изготовления около 55 кг гранул с активным веществом по методике распыления в псевдооживленном слое Вурстера время процесса должно составлять приблизительно 5 – 8 ч. Поскольку рассматриваемое активное вещество нестабильно в водной среде, оно может разрушаться при относительно долгом времени процесса. Разрушение активного вещества можно легко распознать по изменению цвета распыляемой суспензии с белого на красный или красновато-коричневый. Гранулы активного вещества после нанесения активного вещества также изменяют цвет с красного на коричневый. Оценка производственного процесса,

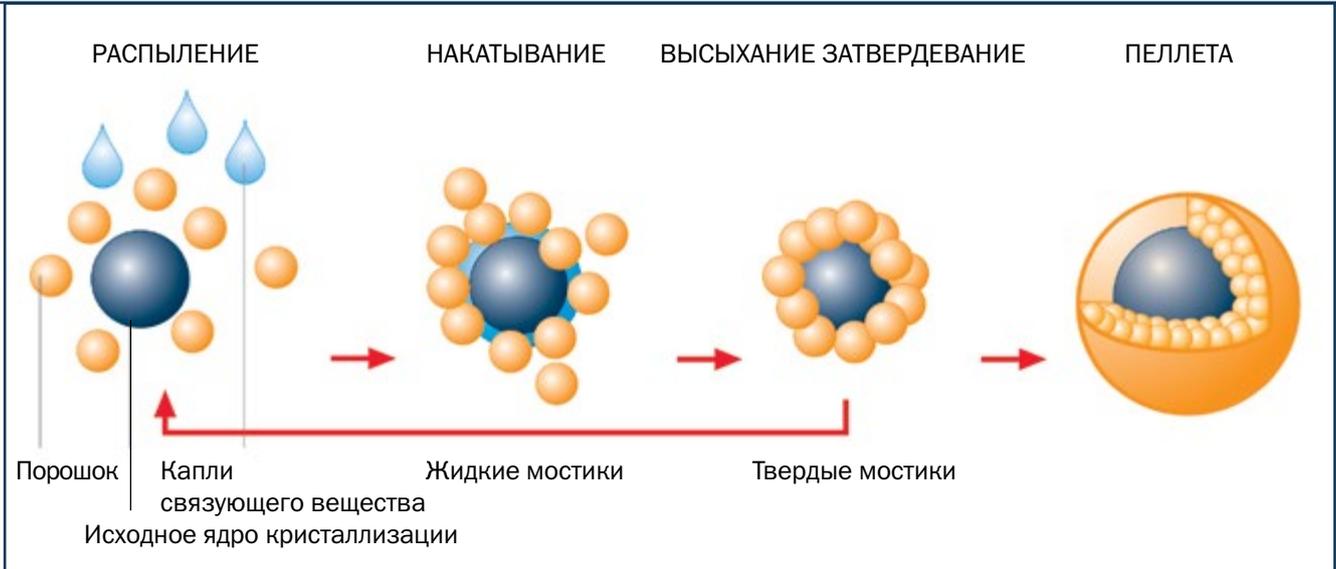


Рис. 9. Методика порошкового наслоения в роторном процессе псевдооживленного слоя

описание которого составлено слишком быстро, дает основание предположить, что сочетание обработки влажочувствительного активного вещества, содержащегося в водном растворе, и раствора активного вещества, оставленного на несколько часов во время обработки гранул с активным веществом, является отнюдь не идеальным процессом.

Конечно, более подходящим представляется процесс, в котором влажочувствительное активное вещество подвергают обработке в сухих условиях. Для производства гранул с активным веществом, имеющим высокую дозу и высокую влажочувствительность, был выбран процесс распыления порошка в псевдооживленном слое (рис. 9). В процессе наслоения порошка была использована роторная технология псевдооживленного слоя для нанесения порошкообразного активного вещества на исходные ядра за очень короткое время. Одновременно с порошком активного вещества в этом процессе распылялась жидкость, что позволило закрепить порошкообразное активное вещество на исходных гранулах.

Смесь порошка активного вещества и подходящих наполнителей была нанесена на исходные гранулы в роторной машине псев-

дооживленного слоя. Всего за 50 мин 45 кг смеси порошкообразного активного вещества и наполнителя были нанесены на 10 кг исходных гранул. С помощью технологии наслоения порошка в псевдооживленном слое всего за 50 мин можно произвести 55 кг гранул, содержащих 35 % активного вещества. Поскольку активное вещество имеет форму порошка, а не водной жидкости, то гарантирована его устойчивость на протяжении всего процесса. Процесс наслоения порошка приводит к созданию белых гранул активного вещества с гладкой поверхностью, которые легко можно покрывать функциональным лаком (например, защитными и кишечнорастворимыми оболочками) (рис. 10).

Для надежной оценки процесса изготовления продукта также надо принимать во внимание следующие аспекты:

- Является ли процесс утвержденным и обоснованным?
- Идентифицированы ли важные и критические параметры процесса и находятся ли они под контролем?
- Правильно ли выполняется операционный внутрипроизводственный контроль?

Эти вопросы будут рассмотрены на следующем примере.

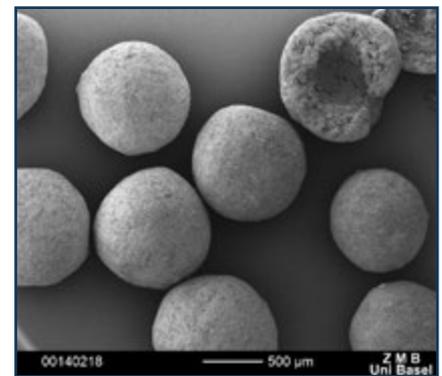


Рис. 10. Сферические гранулы активного вещества с очень гладкими поверхностями, полученные посредством наслоения порошка

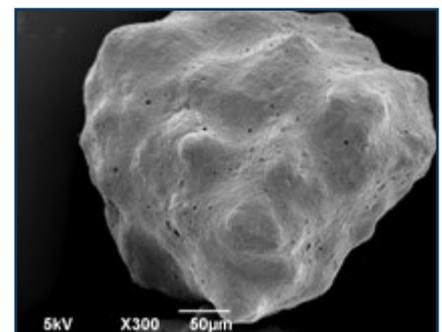
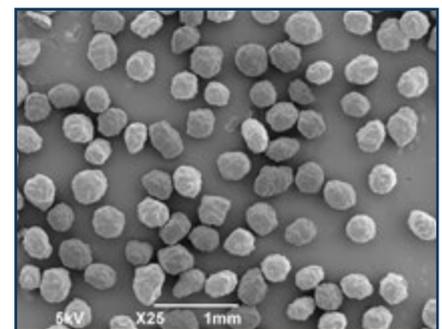


Рис. 11. Гранулы активного вещества под электронным микроскопом

Разбор конкретного примера № 4

Анализ четвертого примера также посвящен технологии изготовления гранул. Активное вещество наносят на исходное ядро, которое впоследствии покрывают пленкой, контролирующей высвобождение активного вещества. Описанная рецептура является стандартной и не должна вызывать особые трудности для фармацевта. Тем не менее проблемы возникли в начале технического этапа производственного процесса: желательный профиль высвобождения активного вещества оказался невозможным. Начальный этап оценки включал обследование и сравнение машин инвестора и получателя, а также параметров процесса. Сравнение показало, что были использованы машины для нанесения псевдооживленного слоя от разных производителей. Эта проблема вполне преодолима, если и рецептура, и производственный процесс достаточно продуманы и устойчивы. Однако характеристики процесса и параметры машин не могли объяснить различные профили высвобождения активного вещества. По этой причине гранулы активного вещества были более тщательно исследованы под электронным микроскопом. Этот анализ показал, что гранулы активного вещества не были шаровидными, а их поверхность не была гладкой. Вместо этого они выглядели довольно бугорчатыми и имели неправильную форму (рис. 11).

Наличие равномерно сферической гранулы с максимально гладкой поверхностью – важное условие для равномерного нанесения пленочного покрытия, которое, в свою очередь, является предпосылкой для воспроизводимого профиля высвобождения активного вещества. В данном случае гранулы просто не были круглыми. Форма и качество гранул активного вещества привели к довольно очевидному выводу о том, что производственный процесс не был ни стабильным, ни оптимизирован-

ным. Критически важные параметры процесса, по-видимому, оставались неисследованными. Показатель качества столь же важен, как и форма гранул активного вещества, а качество поверхности не было оценено достаточно критически. При анализе параметров процесса также стало очевидным, что время процесса, необходимое для нанесения пленочного покрытия, модифицирующего высвобождение активного вещества, масса которого в лабораторном эксперименте составляла 1 – 2 кг, занимало более пяти рабочих смен. Затраты времени на производство значительно увеличиваются, если процессы расширяются от лабораторного до производственного масштаба. В описанном здесь примере процесс нанесения покрытия в производственном масштабе занял бы чрезвычайно много времени, что привело бы к потере любого коммерческого смысла. Необходима оптимизация, например, в лабораторном масштабе, прежде чем описанный процесс можно будет передать на производство. Оптимизация не только должна придать необходимую важность улучшению качества гранул активного вещества, но и способствовать сокращению затрат времени в данном процессе. Выполнение этих условий должно привести к процессу, который обеспечит воспроизводимое качество продукта в технологии как инвестора, так и получателя. В любом случае выгодно, если обе стороны используют одну и ту же технологию процесса, или, по возможности, технологию от одного поставщика.

2.4. Оценка аналитических методов

Комплексная техническая экспертиза также требует принимать во внимание аналитические методы и устойчивость рассматриваемого продукта. Аналитические исследования проводят для характеристики не только исходных материалов (активные вещества, наполните-

ли), но и фармацевтических продуктов, их промежуточных стадий, а также для определения устойчивости. Основной вопрос, на который нужно ответить во всех аналитических исследованиях, таков: насколько они адекватны и достаточны? Отвечают ли спецификации и условия исследования нормативным требованиям? Согласованы ли аналитические методы с действующими фармакопейными стандартами «можно» или «необходимо»? В данном случае должны быть соблюдены общие принципы USP (Фармакопея США) и EP (Европейская Фармакопея). Кроме того, необходимо установить, насколько пригодны эталонные образцы.

При оценке результатов тестирования на устойчивость можно использовать различные руководства. Критерии оценки устойчивости активных веществ и фармацевтических рецептур подробно описаны в таких руководящих документах: «Примеси в новых лекарственных веществах Q3A(R2)», «Тестирование новых лекарственных веществ и продуктов на устойчивость Q1A(R2)» и «Спецификации: процедуры тестирования и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых фармацевтических продуктов: химические вещества: Q6A».

Разбор конкретного примера № 5

В данном примере описана фармацевтическая рецептура гранул с активным веществом диклофенак, которое было нанесено на исходные ядра, а затем покрыто кишечнорастворимой оболочкой. Полученные гранулы были заложены в капсулы пропорционально заданной дозе. Проверка темпа высвобождения активного вещества из капсул непосредственно после их выпуска с производственной линии в соответствии с указанными аналитическими методами дала результаты, которые соответствовали спецификации. Однако после хранения в течение 2 лет появились отклонения от спецификации по типу замедления. Хотя необхо-

димая резистентность к кислоте желудочного сока (высвобождение активного вещества в 0,1N растворе HCl более чем через 2 ч) все еще наблюдалась, высвобождение в буферном растворе с pH 7,5 явно задерживалось. Вместо требуемого высвобождения на уровне 92 – 99 % через 10 ч в буферном растворе с pH 7,5 растворилось только 55 – 70 % активного вещества. Этот пример подчеркивает необходимость проведения сверки с результатами тестирования на устойчивость при оценке фармацевтического продукта. Сертификаты анализа, в которых описано качество продукта после его выпуска с производственной линии, недостаточны для ответа на эти вопросы.

3. Заключение

КЭО, которая представляет собой тщательное исследование фармацевтического продукта (продуктов) или изучение аспектов технологического процесса, является основной предпосылкой для принятия обоснованных решений. Ее всегда должны проводить эксперты в соответствующих областях и среди всего прочего она должна включать исходные материалы, рецептуры, процесс и аналитику фармацевтического производства, в том числе устойчивость. Существуют организации, которые уполномочены оценивать результаты КЭО. Для помощи в проведении оценки необходимо создать интеллект-карту, отображающую все фармацевтические аспекты для их тщательного рассмотрения. ■

Авторы



Доктор Анне Этнер

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 гг. 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 Пеллигер

Изучал фармацию в Университете Людвига Александра в Эрлангене и получил докторскую степень в области фармацевтической технологии. С 1987 по 1995 гг. 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.



Контактная информация:

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



Список литературы:

1. Dankl A., Mller M. *Technical Due Diligence, Asset Manager 2010*. www.physical-asset-manager.eu
2. Pfeiffer W., Weiss W. *Technologiemanagement*, Verlag Vandenhoeck & Rupprecht, Gttingen 1990.
3. Tony Buzan, *Learn to Mind Map*: www.tonybuzan.com/about/mind-mapping/
4. EMA: *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*.
5. EU Directive 2011 / 62 / EU for active substances exported to the European Union for medical product for human use.