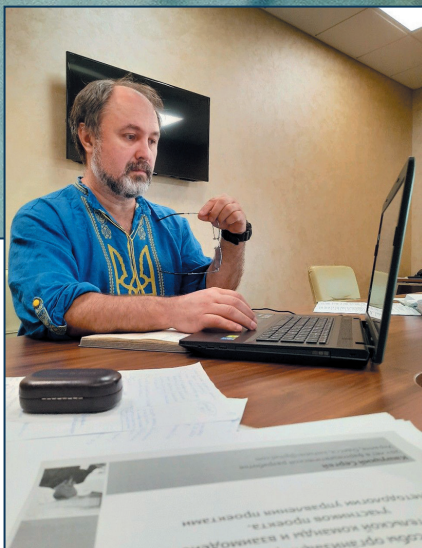


Фармацевтична розробка та допоміжні інгредієнти – базові моменти та регуляторні нормативи



На вибір допоміжних речовин впливають різноманітні зовнішні параметри проєкту. У фармацевтичній розробці при виборі допоміжних речовин існує певна точка, тобто момент, коли важливо ухвалити правильне рішення для подальшої успішної роботи.

Сергій Кашуцький,
начальник технологічного
департаменту ТДВ «ІнтерХім»



[linkedin.com/in/sergiy-kashutsky-372b57162](https://www.linkedin.com/in/sergiy-kashutsky-372b57162)

Зараз регулятори багато уваги приділяють концепції аналізу ризиків з обґрунтуванням впливу обраних допоміжних речовин на критичні параметри якості кінцевого продукту. В проце-

сі певних етапів фармацевтичної розробки треба враховувати також зміни виробників, виробничих майданчиків, марок і грейдів обраних компонентів складу. Окрім того, концепції ICH Q12 і Q8 є головними документами, що керують таким поняттям, як «established conditions», тобто умовами, які впливають, є критичними як для процесу, так і для продукту та мають бути визначені і доведені як фактори ризику в концепції розробки «вбудованої якості». Особливі вимоги розробника можуть бути враховані у відповідних специфікаціях до контракту, де також можуть бути

встановлені додаткові характеристики речовин і визначені специфічні методики та прилади.

Якщо говорити про нормативні вимоги, то перш за все потрібно керуватися відповідними розділами Європейської Директиви, а також пов'язаними з нею українськими документами, а саме настановою «Лікарські засоби. Допоміжні речовини». З 2016 р. ця настанова формалізує загальні оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин. В ній дуже ретельно і детально описана вся процедура, яка



має бути розроблена відділами забезпечення якості з написання внутрішнього, так би мовити, кодексу для виробників допоміжних речовин. Відповідно до цих правил проводять анкетування та/або аудит чи звіт третьої сторони, на основі якого готують висновок уповноваженої особи про можливість використання допоміжних речовин тих чи інших виробників у конкретній організації.

У березні 2023 р. ВООЗ видала проєкт документа з належної виробничої практики для допоміжних речовин, які використовуються у фармацевтичних продуктах. Цей документ може спростити роботу відділів забезпечення якості при складанні вимог, які висувуються до виробників допоміжних речовин, а для виробників таких речовин скоріш за все він стане головним орієнтиром з оцінки своєї відповідності сучасним вимогам галузі.

Не менш важливим є розуміння обмежень і переваг тих чи інших вихідних внутрішніх точок проєкту. По-перше, потрібно розуміти, який продукт перебуває в розробці – генеричний чи оригінальний. Якщо це генеричний продукт, спеціалісти відділу розробок обмежені у виборі допоміжних речовин, а якщо маємо справу з оригінальним або гібридом, то це дає дуже широкий простір для обрання як нових, так і інноваційних допоміжних компонентів. На цьому етапі потрібно перевірити наявність відповідних вимог до таких продуктів у Державній фармакопеї або в провідних фармакопеях світу. У випадку, коли компоненти мають монографії у фармакопеях, застосовують один підхід. Але якщо це інноваційні або комбіновані допоміжні речовини, потрібно бути дуже обережним, використовуючи такі продукти, особливо під час розробки генеричного готового лікарського засобу. Слід добре знати заплановані методи контролю, можливість застосування нестандартного тестового вимірювального обладнання, яке є дуже важливим для визначення властивостей. Це

вплине на запроєктовані властивості, якими має бути наділений оригінальний продукт, або ж є завданням щодо особливої кінетики вивільнення діючої речовини чи її подальшого транспортування в організмі людини. У цьому випадку саме інноваційні допоміжні речовини і можуть стати у нагоді, оскільки вони є драйвом рішень і двигуном у такому питанні. По-друге, це процедура реєстрації. Якщо розглядати процес реєстрації лікарського засобу за процедурою біо-вейверу за БСК, і, наприклад, якщо розробник буде мати справу з активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) першого класу БСК, то існують суттєві обмеження в заміні якісного складу допоміжних речовин відносно компонентів референтного препарату. Але якщо це АФІ третього класу або коли реєстрація відбувається за процедурою визначення біоеквівалентності *in vivo*, потрібно звернути увагу на схожість допоміжних речовин не тільки в якісному, а й в кількісному визначенні.

Важливо також керуватися документом FDA, в якому визначено межі, в яких дозволено коригувати відхилення від кількості допоміжних речовин в референтному препараті залежно від їхнього функціонального призначення. Але все ж таки доцільно використовувати однакові якісні і кількісні співвідношення допоміжних компонентів. Слід приділити особливу увагу ризикам комплексоутворення допоміжних речовин з АФІ або модифікування ними АФІ з огляду на те, що це можуть бути, наприклад, компоненти, які впливають на моторику травного тракту.

Лікарська форма чи функціональні властивості препарату також можуть зазнавати обмежень і мати певні переваги. Рідкі, м'які та тверді лікарські форми характеризуються різним ступенем ризиків і можливостями щодо експериментів з різними допоміжними речовинами. Наприклад, навіть для твердих лікарських форм (таблеток) можливі такі варіації застосу-

вання, як традиційне вивільнення (жувальні таблетки, гумки), так і модифіковане вивільнення. І це все досягається виключно завдяки допоміжним речовинам. З одного боку, це досить цікаві можливості для експерименту, а з іншого – дуже важливий і відповідальний момент доказу як особливостей використання таких допоміжних речовин, так і можливості їхнього застосування з точки зору сумісності, стабільності готової форми, нормативних обмежень і технологічних особливостей процесу. На цьому етапі дуже важливими є дослідницькі матеріали, які надають виробники цих допоміжних речовин, а також тісний контакт з ними або їхніми представниками.

Наступним важливим моментом є технологія виробництва референтного препарату. В процесі розробки генерика потрібно чітко розуміти технологію виробництва референтного засобу або його аналога, оскільки у разі відхилення від неї або при виборі іншої, можливо, будуть потрібні інші або додаткові докази в процесі фармацевтичної розробки. Зрозуміло, що технологія накладає певні обмеження на ті чи інші допоміжні речовини або компоненти складу. Наприклад, для технології прямого пресування компонентам мають бути притаманні певні властивості плинності, насипної щільності, поверхневі характеристики тощо. Якщо для технології екструзії використовують полімерні матеріали, то для препаратів модифікованого вивільнення – водорозчинну чи водонерозчинну матрицю. Виходячи з цього, планують розробку і вибирають допоміжні компоненти, а також визначають технологічну схему виробництва досліджуваного препарату.

Важливим аспектом якості допоміжних компонентів є наявність елементних домішок чи нітрозамінів у допоміжних речовинах. Тому розробники готових ЛЗ, тісно співпрацюючи з виробниками допоміжних компонентів або їхніми представниками, мають отримати

ті чи інші документальні підтвердження відповідності продуктів встановленим критеріям прийнятності.

Загалом на етапі попередньої оцінки щодо реалізації технологічного аспекту нового проєкту потрібно звернути також увагу на особливості властивостей АФІ і можливість роботи з ними. Досконало потрібно вивчити патентні і регуляторні обмеження, підконтрольність АФІ, можливість роботи з ними на існуючих виробничих лініях і дільницях, які мають бути відповідно запроєктовані і оснащені, особливо за використання антибіотиків, гормонів і цитостатиків.

На прикладі використання готових систем для плівкового покриття зрозуміло є важливість у виборі допоміжних компонентів і на етапі внесення змін до вже існуючих рецептур і складів. Зараз із харчової індустрії до фармацевтичної промисловості переходить тенденція до відмови від експлуатації систем, які містять пігмент діоксид титану. Сьогодні існує багато інших компонентів, які використовують замість діоксиду титану, забезпечуючи при цьому оболонкам ті самі властивості. Але варто враховувати, що різні пігменти суттєво змінюють значення рН суспензій, а це в свою чергу може вплинути на взаємодію між компонентами оболонки та ядра таблетки, стабільність АФІ або термін придатності готового продукту, а також змінити швидкість вивільнення АФІ в певних середовищах тощо.

Отже, на початку розробки продукту потрібно дуже ретельно вивчити всі аспекти і властивості як допоміжних речовин, так і АФІ та можливості їхньої взаємодії. На цьому етапі важливо вибрати обладнання, що буде використовуватися, обрати методи, за допомогою яких можна достовірно довести отримані результати досліджень специфічних властивостей компонентів і перевірити їхню відтворюваність у нових серіях сировини і продуктах процесу під час проведення трансферу і впровадження в

серійне виробництво. Наприклад, в дослідженнях можна застосовувати як диференційно сканувальну калориметрію, так і метод комбінаційного розсіювання з отриманням КР-спектрів. Окрім цього, можуть бути використані рентгеновські методи для встановлення аморфності, кристалічності, особливостей поверхні і властивостей як допоміжних, так і активних компонентів, тобто всі фармако-технологічні властивості, які в подальшому впливатимуть на розпадання, вивільнення, міцність, домішки і стабільність готового продукту і успішність проєкту в цілому.

Особливу увагу на етапі розробки потрібно приділити новим вимогам документа ICH Q9 (R2), що вийшов 18 січня 2023 р. В ньому введено нове поняття – «Ризики доступу до продукції» і зазначено, що відділи забезпечення якості і постачання повинні надати докази ланцюжків отримання та доступу продукції на ринку, які не будуть створювати ризики для пацієнтів. А підрозділи розробки мають одразу на етапі обґрунтування складу вимагати від відділів постачання надання відповідних позицій і переліку виробників сировини, які в майбутньому будуть відповідати таким вимогам. Тому мають бути підтвердження, що співпраця ведеться з надійними постачальниками не тільки АФІ, але й допоміжних речовин. Це продиктовано досвідом роботи у сферах економіки і логістики в умовах кризи поставок, яка була спровокована COVID-19. Особливо це актуально зараз для України, оскільки країна перебуває в умовах війни з РФ і стикається з проблемами, які випливають з цього. Тому своєчасне отримання якісних допоміжних речовин впливатиме на доступність продукції на ринку.

Ще один момент, який також не можна назвати другорядним, це нові тенденції та аспекти формування Модуля 3 для реєстрації лікарських засобів і концепція «вбудованої якості», що докладно описана в деяких документах та напра-

цюваннях. Одне з таких – макет P2 Sakura Bloom. Цей документ ґрунтується на розумінні, що на початку всього проєкту існує цільовий профіль якості продукту, так званий QTPP. Вже на його основі вибудовують CQA та фактично визначають ті обов'язкові параметри якості продукту, яких потрібно досягти і дотримуватись в процесі фармацевтичної розробки. Саме CQA і включає параметри розчинення, кількісного визначення, однорідності, ідентифікації та інші аспекти, зазначені в кінцевій методиці контролю якості (МКЯ), досягнення яких починається з аналізу певних матеріальних атрибутів, тобто МА (Material Attributes). Багато спеціалістів помилково вважають, що це стосується тільки субстанцій. Але такий підхід розглядає всі матеріальні аспекти та атрибути допоміжних речовин у тому числі, а також містить механізм визначення дійсно потенційно критичних МА, а врешті-решт і найкритичніший з них, які виявлено за даними експериментальних досліджень, безпосередньо спланованих з урахуванням концепції ризиків.

Для рідких форм потрібно також враховувати типи і властивості матеріалів первинного пакування, для твердих – мати доказ критичності або незначущості у відмінностях поверхневих властивостей наповнювачів різних марок чи грейдів, сумісність і взаємодію обраних компонентів кінцевого складу. Про контрольне обладнання, яке дозволяє в експрес-режимі довести робастність запропонованого кінцевого складу, також потрібно подумати заздалегідь, оскільки це дозволить не чекати проміжних результатів протягом пів року чи року, принаймні коли передбачено проведення дослідження багатьох альтернативних складів.

Окремо ще раз виділимо необхідність роботи зі специфікаціями до контракту, оскільки це дуже важливий етап співпраці з постачальниками та виробниками сировини. Якщо виконати вимоги до



проєкту можливо лише завдяки особливим специфічним властивостям допоміжних речовин, то іншого шляху, як специфікації до контракту, не буде.

Одними із перспективних і цікавих аспектів фармрозробки є нові форми доставки АФІ, цільова доставка, індивідуальна фармацевтика. Важливо розуміти, що заздалегідь спроектовану достав-

ку, ціль і шлях, яким рухається активна лікарська речовина чи її метаболіти в організмі людини, зазвичай надають молекулам за допомогою особливих допоміжних речовин чи їхніх сполук з лікарською складовою. І це стає все більш цікавим, важливим та пріоритетним напрямом, враховуючи, що звичайні лікарські форми певно будуть існувати завжди, але

фармацевтика дуже швидко розвивається, тому розробникам треба бути на крок попереду, а також розуміти інноваційні тенденції, вивчати і використовувати їх у своїх розробках. Для майбутньої індивідуальної фармацевтики в нагоді стануть інноваційні допоміжні речовини, які зроблять можливими особливі шляхи доставки лікарської складової. ▣

За бажанням подискутувати з кожного аспекту цієї або інших тем звертайтеся до мене через професійну соціальну мережу LinkedIn: [linkedin.com/in/sergiy-kashutsky-372b57162](https://www.linkedin.com/in/sergiy-kashutsky-372b57162) або візьміть участь у вебінарах мого авторського курсу лекцій «Фармацевтична розробка. Як навчитися створювати поза шаблонами», які зазвичай відбуваються на платформі компанії «Стандарти Технології Розвиток»/STD Ltd.

<https://std.com.ua/farmaczevticheskaya-razrabotka-avtorskij-kurs/>

Бажаю всім вдалих експериментів!

