

Зайка Є.Е.¹, Сороколєтова А.Б.¹, Кухтенко О.С.²

¹*ТОВ "АСІНО УКРАЇНА", м. Київ*

²*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Аналіз ризиків при розробці складу та технології генеричних лікарських засобів

tfp@nuph.edu.ua

Вступ. Застосування генеричних лікарських засобів (ЛЗ) важливо для забезпечення всебічної медичної допомоги та попередження захворювань. Можливість реалізації «генериків» за більш доступною ціною зменшує фінансові бар'єри для пацієнтів. Їх доступність робить лікування більш досяжним для різних верств населення, дозволяє зменшити витрати на охорону здоров'я як на рівні держави, так і на рівні окремих пацієнтів, що сприяє фінансовому захисту населення. Отже, вони відіграють ключову роль у забезпеченні економічної та фізичної доступності до лікарських засобів, що має велике значення для здоров'я населення.

В той же час необхідно, щоб генеричні препарати були еквівалентними оригінальним препаратам у всіх аспектах їх використання. Для доказу біоеквівалентності генеричного і референтного лікарських засобів застосовують порівняльні фармакокінетичні дослідження або процедуру біоетвер на підставі біофармацевтичної системи класифікації (БСК). Високі стандарти та система контролю повинні забезпечити умови, при яких пацієнти отримують безпечні та ефективні ліки.

Перевірці біоеквівалентності лікарських засобів передуює значна робота із розробки складу та технології генеричного лікарського засобу. Закладання якості у ЛЗ при його розробці вимагає проведення значного комплексу досліджень. «Якість шляхом розробки» (Quality by design – QbD) – системний підхід, який на основі наукових даних та управлінні ризиками для якості, вдосконалює розуміння процесу та його контроль за рахунок зменшення

можливих його варіацій та надає можливість управління технологічним процесом виробництва конкретної лікарської форми.

При даному підході розробки значний об'єм практичної та наукової роботи відводиться саме на аналіз ризиків при виробництві препарату.

При проведенні розробки складу та технології сучасних генеричних лікарських засобів протиепілептичної дії (Левіцитам 500, Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівкою оболонкою із вмістом діючої речовини леветирацетам 500 мг та 250 мг відповідно) та діуретичного засобу (Таліпрес[®] Асіно 25 мг, Таліпрес[®] Асіно 50 мг із вмістом діючої речовини хлорталідону 25 та 50 мг) **метою дослідження** стало визначити аналіз ризиків впливу етапів технології на показники якості проміжних продуктів, таблеток нерозфасованих та готових лікарських засобів та застосування на підставі аналізу ризиків стратегії контролю при виробництві лікарських засобів.

Матеріали та методи. Для лікарських засобів із вмістом леветирацетаму (Левіцитам 500, Левіцитам 250) референтним препаратом, рекомендованим FDA є лікарський засіб КЕППРА[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва UCSB Pharma S.A., Бельгія. є Препарат ТАЛІПРЕС[®] Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг є препаратом-генериком, для якого референтним препаратом є Гігротон (Hygroton[®]), таблетки по 25 мг та 50 мг. Аналізуючи аспекти розробки складу та технології використовувалися загальнонаукові методи: системний підхід, аналіз, синтез, узагальнення.

Отримані результати. Під час роботи із розробки технології отримання генеричних лікарських засобів було проаналізовано оцінку ризиків та зниження ризиків:

- у відповідність до вимог ІСН Q8 «Фармацевтична розробка» визначено оцінку потенційного впливу характеристик АФІ на критичні показники якості (КПЯ) продуктів (кількісне визначення, супровідні домішки, однорідність дозованих одиниць, розчинення);

- сформована ідентифікація та пріоритетність потенційних ризиків (оцінка ризиків). Для вибору пріоритетів серед переліку КПЯ з метою їх

подальшої оцінки застосовано управління ризиками якості. Відповідні критичні показники якості були визначені через повторюваний процес управління ризиками для якості та експерименту, що дає можливість оцінити ступінь впливу варіабельності показників на якість лікарського засобу;

- проведена початкова оцінка ризику для розробленого процесу. Було визначено вплив критичних показників якості на певні стадії виробничого процесу згідно вимог керівництва ІСН Q8 «Фармацевтична розробка». Було обґрунтовано встановлених робочих параметрів, з метою чого проведено оцінку критичності параметрів та масштабування процесу при переході до виробництва промислової серії;

- застосовано стратегію контролю для зниження ідентифікованих ризиків у параметрах технологічного процесу. Як критичні характеристики якості лікарських засобів було визначено фармако-технологічні і фізико-хімічні показники напівпродукту та готової лікарської форми, кількісне визначення, супровідні домішки, однорідність дозованих одиниць та розчинення.

Висновки. На підставі проведеної оцінки ризиків впливу показників якості на стадіях виробничого процесу була розроблена базова валідаційна та рутинна стратегія контролю для проміжних продуктів та готової продукції. Згідно рекомендації настанови щодо фармацевтичної розробки було визначено цільовий профіль якості продукту (QTPP) на ранніх стадіях розробки на основі властивостей субстанції, характеристик референтного лікарського засобу (референтний препарат/ оригінальний препарат) та на основі інструкції з медичного застосування референтного препарату.

Критичні елементи, отримані при оцінці цільового профілю якості продукту, які ретельно відстежувалися під час розробки, були визначені як критичні показники якості продукту.