

НОВИЙ НАПРЯМОК РОЗВИТКУ ДФУ ЯК ТЕХНІЧНОЇ ОСНОВИ ДЛЯ ДІЮЧИХ ТА ПЕРСПЕКТИВНИХ ВИМОГ GMP

Підпружников Ю. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Ефективність, безпека та якість лікарських засобів (ЛЗ) можуть бути забезпечені під час їх промислового виробництва виключно за умов повної відповідності вимогам належної виробничої практики (GMP). З іншого боку, Фармакопея встановлює мінімально необхідні вимоги до якості ЛЗ, яких має дотримуватися виробник під час усіх етапів «життєвого циклу» ЛЗ – від їх розробки, трансферу технологій та методів контролю, до промислового виробництва та завершення такого виробництва. Для гарантування та підтримання необхідного рівня якості ЛЗ надзвичайно важливим є забезпечення тісного взаємозв'язку та взаємодії зазначених стандартів – належної виробничої практики та Державної Фармакопеї України (ДФУ). Вітчизняними фахівцями протягом останніх 15 років проведена успішна робота з гармонізації в Україні цих ключових нормативних документів із відповідними документами Європейського Союзу.

На відміну від правил GMP, які в переважній більшості визначають тільки те, що має бути зроблено або забезпечено, але не визначають, яким чином це зробити, фармакопейні монографії зазвичай деталізують саме методологію виконання того чи іншого випробування чи дослідження. Наприклад, якщо GMP містить вимогу щодо необхідності проведення валідації аналітичних методик, то Фармакопея містить детальну методологію проведення такої валідації, що для виробника ЛЗ є як методичною, так і обов'язковою до виконання нормативною базою для проведення зазначених робіт. В свою чергу, правила GMP посилаються на фармакопейні методи стерилізації, регламентують використання специфікацій, що містять фармакопейні методики та стандартні зразки тощо.

Належна виробнича практика є стандартом, що постійно розвивається. Зміни у вимогах GMP пов'язані з розвитком науково-технічного прогресу в технології, методах контролю та системах інженерного забезпечення виробництв, а також з розробкою та виводом на ринок ЛЗ наступних генерацій, вдосконаленням систем контролю технологічного процесу, введенням нових фармакопейних вимог тощо.

У 2014 році відбулися надзвичайно важливі зміни в розділі «Контроль якості» правил GMP, основні з яких – це вимоги проведення верифікації фармакопейних методик та трансферу аналітичних методик (остання процедура стосується передачі методик з однієї лабораторії до іншої). Якщо раніше в GMP ЄС містилася вимога про необхідність проведення валідації всіх без виключення аналітичних методик, то Фармакопея Сполучених Штатів Америки (USP), а також ДФУ, надавали роз'яснення щодо того, що відносно фармакопейних методик необхідна не валідація, а верифікація. Слід зазначити, що в GMP США також вимагається не валідація, а верифікація фармакопейних методик при їх використанні в конкретній лабораторії. Таким чином, зазначені зміни гармонізують вимоги GMP ЄС та інспекторатів, які входять до PIC/S, із фармакопейними вимогами (USP, ДФУ) та практикою FDA США в частині верифікації фармакопейних методик.

Верифікація відрізняється від валідації аналітичних методик тим, що перевіряються не всі, а окремі валідаційні характеристики. З одного боку це зменшує обсяги валідаційних робіт, з іншого – вимагає від виробника ЛЗ визначення того, які саме валідаційні характеристики є найбільш значущими, щоб довести придатність методики. Правила GMP не містять жодних вказівок щодо параметрів, які слід використовувати для верифікації методик. У той же час, такі вказівки містить монографія USP <1226> «Verification of Compendial Procedures». Наприклад, для граничного визначення домішок у монографії

рекомендується застосовувати характеристики «специфічність» та «межа виявлення». Якщо проводиться кількісний контроль домішок, то замість характеристики «межа виявлення» визначається межа кількісного визначення, до цих характеристик слід додавати також визначення параметру «прецизійність».

Надзвичайно важливі нові вимоги з'явилися в сучасній редакції GMP відносно трансфера (передачі) аналітичних методик (TAP). Передбачається, що процес трансфера має бути ретельно спланованим, проведеним та задокументованим, а документація, яка підтверджує успішне виконання трансферу, повинна перевірятися інспекторами GMP.

Технічна сторона процедури TAP не описана в правилах GMP, натомість вона описана в монографії USP <1224> «Transfer of Analytical Procedures». Відповідно до монографії USP ця процедура передбачає один з наступних варіантів проведення TAP:

1. порівняльні випробування однорідних зразків одних і тих же серій ЛЗ, або спеціально виготовлених модельних зразків;
2. спільне проведення валідації методики у двох або більше лабораторіях;
3. повна або часткова валідація методики в лабораторії, що впроваджує методику у себе;
4. обґрунтоване рішення не проводити TAP.

При всій корисності інформації, зазначена монографія не містить рекомендацій, наприклад, відносно кількості зразків (вона може бути різною для різних типів методик) та статистично обґрунтованих вимог успішності трансферу. Певні рекомендації з цього приводу містяться в технічній доповіді ВООЗ щодо трансферу технологій, де розглядається також TAP (WHO TRS 961, 2011).

Проведений нами аналіз показує, що для реалізації вищезазначених нових вимог GMP необхідно забезпечити техніко-аналітичне підґрунтя у вигляді відповідних фармакопейних монографій (на першому етапі – гармонізованих із згаданими вище монографіями USP, в подальшому – у вигляді національних доповнень або інших окремих національних монографій ДФУ).

Крім описаних вимог GMP, де вкрай необхідно створити техніко-аналітичне підґрунтя для реалізації таких вимог, є ще ряд дуже важливих аспектів фармацевтичного виробництва, які також конче потребують фармакопейної підтримки.

Це наступні питання або блоки питань:

- ✓ статистично обґрунтований план відбору репрезентативних зразків (сировини, пакувальних матеріалів, готової продукції);
- ✓ контроль механічних часток в парентеральних лікарських засобах та очних краплях;
- ✓ статистична основа для оцінки трендів (при вивченні стабільності, контролі виробничого середовища, оцінці відтворюваності процесів тощо);
- ✓ методологія розслідування виходів за межі специфікацій.

Із вищезазначеного можна зробити наступні висновки:

1. Вимоги GMP, як ті, що існують, так і ті, що вводяться вперше, потребують техніко-аналітичної підтримки.
2. Зазначене техніко-аналітичне підґрунтя для реалізації вимог GMP доцільно створити та на систематичній основі підтримувати в рамках ДФУ.
3. Виходячи з цього, актуальним є новий науковий напрямок ДФУ – створення техніко-аналітичної основи для реалізації існуючих та перспективних вимог GMP.