

МАСШТАБУВАННЯ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СПОЛУКИ ТА РИЗИКИ ДЛЯ ЯКОСТІ

Бевз Н. Ю., Георгіянц В. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Впровадження нових біологічно активних сполук (БАС) у фармацевтичну практику розпочинається з вивчення структури, фізико-хімічних і біологічних властивостей речовини.

Первинний фармакологічний скринінг дозволяє обрати сполуку-лідера для подальших доклінічних і клінічних випробувань, для проведення яких необхідно провести синтез промислової партії речовини.

Масштабування методики синтезу відноситься до проєктних параметрів, при яких необхідно довести якість речовини шляхом розглядання змін, які відбуваються при переносі процесу синтезу сполуки на промисловий майданчик.

До критичних показників якості, які необхідно враховувати при трансфері методики синтезу, слід віднести наступні: вдосконалення методики синтезу нової потенційної біологічно активної сполуки, внесення змін до методики синтезу згідно потужностей підприємства для забезпечення стабільних показників якості, встановлення властивостей отриманої синтезованої сполуки після зміни/вдосконалення/масштабування методики синтезу та їх гармонізація з фармакопейними вимогами до якості, оцінки чистоти та кількісного вмісту потенційної БАР, розробка і формування методик контролю якості, з урахуванням усіх ризиків, що можуть впливати на ефективність та безпеку активної сполуки.

Методики контролю якості біологічно активної сполуки, що піддається фармацевтичній розробці, наводяться згідно способу синтезу, що масштабується, і повинні підтверджувати будову, фізико-хімічні властивості і кількісний вміст активної речовини і її домішок, що можуть бути присутніми саме внаслідок даної методики. МКЯ дозволяють контролювати не тільки технологічний процес синтезу речовини, а й проводити управління ризиками, що можуть виникати на всіх етапах «життєвого циклу» лікарського препарату. Завдяки їм на етапі розробки препарату чи трансферу методики на промисловий майданчик, забезпечується ефективність протягом проведення клінічних випробувань і визначення стійкості сполуки при подальшому застосуванні в медичній практиці.

Синтезований за масштабованою методикою потенційний АФІ піддається стандартизації згідно з вимогами ДФУ. Для цього використовують валідовані фізико-хімічні та хімічні методи аналізу. Окремим розділом є визначення чистоти для усунення ризиків потрапляння небажаних домішок, що можуть привести до зменшення ефективності активного фармацевтичного інгредієнту та впливати на безпечність.

При визначенні потенційних домішок необхідно враховувати такі фактори, як: кількість стадій синтезу; концентрація і чистота вихідних та проміжних продуктів хімічної реакції; чистота розчинників і реагентів, що застосовуються в синтезі; очистка синтезованої сполуки (перекристалізація, возгонка та ін.); клас і якість обладнання; якість очищення приміщення та обладнання після попереднього синтезу; очистка повітря приміщення тощо.

Таким чином, при масштабуванні методики синтезу активної сполуки, необхідна розробка методик контролю якості, що забезпечать якість речовини при клінічних випробуваннях.