

УДК 615.457.07

Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук, С. М. Коваленко

Національний фармацевтичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ОЧНІ КРАПЛІ

Для лікарської форми очні краплі визначено загальний перелік показників якості та критерії їх прийнятності, критичні показники якості, які є основою для розробки цільового профілю якості очних крапель з конкретною фармакологічною дією, а також визначення потенційних показників їх якості.

Ключові слова: якість, критичні показники якості, фармацевтична розробка, очні краплі, управління знаннями.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Фармацевтична розробка (ФР) є однією із складових життєвого циклу лікарського препарату (ЛП). Цей етап наукової діяльності [18] є основоположним, з якого починається забезпечення якості ЛП. Немає сенсу контролювати якість готового ЛП, якщо вона не була забезпечена на стадії його ФР. Це може сприяти величезним фінансовим витратам (вартість ФР, доклінічних та клінічних досліджень, реєстрації та забезпечення випуску промислових серій ЛП), рівень яких настільки великий, що будь-які проблеми з якістю просто недопустимі.

Системний підхід до ФР (якість шляхом розробки), що наведений в документі ICH Q8 «Фармацевтична розробка» та в гармонізованій з ним Настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 [18] і є на даний час одним з найсучасніших і найбільш застосовуваних провідними фармацевтичними фірмами світу підходів до ФР лікарських препаратів, ґрунтується на надійних наукових даних і оцінці ризиків, які пов'язані з якістю. Такий підхід до розробки препарату поряд з іншими включає такі елементи, як визначення потенційних критичних показників якості лікарського препарату; визначення критичних показників якості лікарської речовини, допоміжних речовин; визначення характеристик матеріалів та параметрів процесу, що можуть впливати на критичні показники якості продукції; визначення функціональних взаємозв'язків, що пов'язують характеристики матеріалів та параметри процесу з критичними показниками якості продукції.

Критичний показник якості — це фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл [1]. Критичні показники якості, як правило, пов'язані з лікарською речовиною, допоміжними речовинами, проміжною продукцією та лікарським препаратом. Безумовно, що для різних лікарських форм (ЛФ) критичні показники якості відрізняються та мають свої особливості. Навіть для ЛП в межах однієї і тієї ж ЛФ цей набір показників може мати відмінності. Потенційні критичні показники якості ЛП визначають на підставі цільового профілю якості препарату з використанням наявних наукових знань і досвіду. Саме використання для цієї мети значного об'єму знань, що включають раніш відомі знання, та є загальнодоступним набутком, а також знання розробників ЛФ (теоретична підготовка та практичний досвід), можна віднести до одного з факторів поліпшення якості, а саме, управління знаннями, що є систематичним підходом до набування, аналізу, зберігання та розповсюдження інформації щодо продукції, виробничих процесів та компонентів [19].

Визначення критичних показників є відповідалним процесом, бо критичність прямо пов'язана з ризиком (комбінація ймовірності заподіяння шкоди та тяжкості цієї шкоди) [20]. Критичність показника якості переважно заснована на тяжкості шкоди. Отже обґрунтоване визначення критичних показників якості дозволить на етапі ФР спланувати якість препарату,

© Колектив авторів, 2013

що буде покладено в основу всього його життєвого циклу.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

В іноземній та вітчизняній літературі наводиться багато результатів різних досліджень, що стосуються розробки ЛП. Ці дослідження присвячуються складовим ФР, таким як обґрунтування складу ЛП, вплив на стабільність різних чинників, розробка технологічного процесу, дослідження стабільності ЛП в різному пакуванні та інші [6, 7, 8, 9, 10]. Проте роботи, присвячені питанню визначення критичних показників якості, оцінки ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки та її окремим складовим, практично відсутні. У нормативних документах «Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» [20] і «Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)» [18] наведені загальні рекомендації щодо здійснення загального оцінювання ризиків, яке рекомендують проводити на початку ФР ЛП, та визначення потенційних критичних показників якості ЛП. Прикладні роботи вітчизняних науковців присвячені здебільше питанню управління ризиками у виробництві [4]. І лише в окремих публікаціях можна зустріти деяку інформацію з окремих складових розглядаемого питання [12].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

При проведенні огляду літератури з питань застосування сучасного підходу до розробки ЛП, що заснований на якості шляхом розробки, та оцінювання ризиків на стадії ФР нами не було знайдено публікацій, які б висвітлювали конкретні приклади проведення таких досліджень для різних лікарських форм. Наводяться матеріали загального плану, де вказується на необхідність таких досліджень [1, 4] або, що такі дослідження проводяться в відповідних структурах провідних фармацевтичних підприємств України, що займаються фармацевтичною розробкою препаратів, однак ці розробки майже не публікуються у фахових виданнях. Отже, оцінити методологію та якість таких досліджень не представляється можливим.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Виходячи з визначеної вище актуальності обговореного питання, мета нашої роботи полягала в визначенні критичних показників якості лікарської форми очні краплі, що здійснено за

допомогою застосування наукових знань та багаторічного досвіду практичної роботи з фармацевтичної розробки очних крапель (управління знаннями).

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для обґрунтування цільового профілю якості ЛП (очікуваний набір показників якості, який в ідеалі буде досягнутий для забезпечення необхідної якості ЛП з урахуванням його безпеки та ефективності) перш за все потрібно мати визначений перелік показників якості та критерії їх прийнятності для лікарської форми, яка передбачається для цього препарату, а вже потім визначати потенційні критичні показники якості ЛП.

Для кращого розуміння основи, з якої починається визначення критичних показників якості, треба визначитись в термінах. Термін «критичний показник якості» наведений в різних настановах з якості. Проте термін «показник якості» в таких документах як «Закон про ліки», настанови з якості, що діють в Україні, та в ДСТУ ISO 9000:2007 «Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів» [11], нами не був знайдений. Проте формулювання терміну «цільовий профіль якості» визначає, що це «...набір показників якості...».

Засновуючись на поняттях «критичний показник якості», що це «фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика ...», та якість – «ступінь, до якого сукупність власних характеристик задовольняє вимоги» замість показника якості було б доречним використовувати такий термін, як характеристика якості (власна характеристика продукції, процесу або системи, пов'язана з вимогою [11], яка може бути якісною та кількісною. Але враховуючи розповсюджене традиційне застосування в фармації терміну «показник якості», в статті використано його по відношенню до всіх характеристик препарату, що установлені вимогами до ЛФ.

Основні вимоги до якості для конкретної ЛФ регламентують ДФУ і фармакопеї світу в загальних фармакопейних статтях на ЛФ. У ряді настанов регламентовані окремі показники якості як при зберіганні, так і у момент випуску препарату. Ці показники включають до специфікацій і вони повинні контролюватися на різних стадіях технологічного процесу. Лікарська форма, що розробляється, поряд з регламентованими показниками повинна відповідати також медико-біологічним вимогам для здійснення ефективного і безпечного лікування [13]. Не всі вони є обов'язковими для контролю якості препарату.

Проте обов'язково повинні враховуватися розробниками при створенні ЛФ і деякі з них можуть бути визначені, як критичні для якості ЛП.

Око є одним з сприйнятливих органів чуття, а отже вимоги до офтальмологічних препаратів для місцевого застосування досить високі. Найбільш застосовуваними серед офтальмологічних ЛФ є очні краплі у вигляді водних розчинів. Це одна з тих небагато численних ЛФ, в результаті застосування якої, поряд з терапевтичним ефектом, подразнююча дія виявляється, практично, відразу [13, 21]. Вже на незначне подразнення око реагує підвищенням слезовиділення, через що, з одного боку, гальмується зорова здатність, з іншого боку — передчасно знижується концентрація ЛР, оскільки введений розчин вимивається, і, відповідно, зменшується біодоступність ЛР. Очні краплі вимагають відповідних підходів для забезпечення стабільності та стерильності з урахуванням хімічної природи ЛР і терапевтичного призначення. З цих особливостей витікає цілий ряд специфічних і необхідних вимог до складу, виробництва та застосування очних крапель.

Показники якості очних крапель контролюються при виробництві та протягом терміну зберігання. Критерії прийнятності окремих з них наведені у фармакопеях світу та в нормативних документах. Практично всі вони контролюються також при встановленні терміну зберігання препарату після розкриття первинної упаковки і його застосування.

Разом з регламентованими при ФР очних крапель необхідно враховувати і такі медико-біологічні вимоги, як:

- відповідність показників більшості препаратів показникам нормального стану слізної рідини (рН, осмоляльність, йонна сила, поверхневий натяг, показник заломлення) [13];
- залежно від терапевтичного призначення препарату (наприклад, синдром «сухе око») відхилення показників препаратів від показників нормального стану слізної рідини (осмоляльність, в'язкість) для більшої ефективності та кращої переносимості препарату [24].

В переліку медико-біологічних показників контролю підлягають рН, осмолярність (за бажанням виробника), в залежності від терапевтичного призначення — в'язкість, осмолярність, показник заломлення, поверхневий натяг.

Засновуючись на аналізі та оцінюванні даних різних нормативних документів та інформаційних джерел, можна запропонувати узагальнюючий перелік основних вимог до очних крапель та значень показників якості, наведений в табл. 1.

В табл. 1 наведені основні вимоги до очних крапель у вигляді водного розчину в багатодозових контейнерах. З урахуванням того, що очні краплі — це «стерильні водні або масляні розчини або суспензії» з об'ємом вмісту не більше 10 мл [5], перелік цих вимог буде значно розширений за рахунок додаткових вимог до таких розчинів і однодозового пакування. На основі цих даних можна розробляти цільовий профіль якості для конкретного препарату.

Якщо враховувати термін, що лікарський препарат — це лікарський засіб у певній лікарській формі, вміщений в остаточне пакування та призначений для розміщення на ринку [18], то в залежності від терапевтичного призначення ЛП значна більшість наведених показників поряд зі специфічними додатковими показниками може бути критичним показником якості ЛП. Наприклад, етап вибору первинного пакування передбачає окремий аналіз показників, що забезпечують і характеризують збереження препарату та зручність у застосуванні (функціональні характеристики первинної упаковки та крапельниць), які також присутні в табл. 1. Отже кожний етап ФР буде потребувати конкретизації визначених критичних показників і пов'язаних з ними ризиків.

Розробка складу ЛП заснована на забезпеченні показників якості очних крапель, які водночас можуть виконувати різне функціональне призначення: терапевтична дія, стабільність, комфортність при застосуванні. При визначенні критичних показників якості ЛФ необхідно враховувати вплив показника на функціональне призначення і те, що будь яке відхилення показника від встановлених меж прийнятності може привести не тільки до подовження терміну лікування, а здебільше до часткової або повної втрати зору. Отже результати оцінки кожної характеристики якості з урахуванням її можливого негативного впливу на око, дозволяють визначити критичні показники якості з критеріями прийнятності як для регламентованого показника якості (табл. 2).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

На основі систематизації накопиченої наукової інформації та наукових знань (управління знаннями) визначений перелік вимог, значення показників якості до лікарської форми очні краплі, який може бути застосований як базовий для обґрунтування цільового профілю якості лікарського препарату та критичних показників якості в залежності від його терапевтичного призначення.

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ОЧНІ КРАПЛІ І КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ

Установлена вимога щодо якості	Регламентовані показники якості, нормативний документ	Критерії прийнятності показників якості
<i>Опис</i>	Стерильні водні або масляні розчини або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око, згідно ДФУ	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
<i>Прозорість*</i>	Повинен бути практично прозорим, згідно ДФУ	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
<i>Кольоровість</i>	Згідно МКЯ на конкретний ЛП	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
<i>Ідентифікація</i>	Згідно МКЯ на конкретний ЛП	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
<i>pH</i>	Відповідність pH слізної рідини, 7,4	Від 3,5 до 8,5
<i>Осмолярність**</i>	Відповідність осмолярності** слізної рідини, 303,7 + / - 22,9 мосмоль/кг [18]	Ізотонічність** по NaCl (0,6-2,0)% [19], що відповідає розрахунковій осмолярності 205-680 мосмоль/л
<i>Іонна сила***</i>	Відповідність слізній рідині	Менше оптимальних величин: 0,9 % розчин NaCl - $15,38 \times 10^{-2}$; згідно неорганічних складових слізної рідини - $(17,17 \times 10^{-2} - 29,67 \times 10^{-2})$
<i>Показник заломлення***</i>	Відповідність показнику слізної рідини, 1,336-1,337 [20]	1,336-1,357 [20]
<i>Поверхневий натяг***</i>	Відповідність показнику слізної рідини, 42-46 мН×м ⁻¹ [21]	Менше оптимальних величин для слізної рідини, ~31 мН×м ⁻¹ [21]
<i>Сторонні домішки</i>	Контроль	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
<i>В'язкість (для окремих ЛП)</i>	—	Згідно МКЯ на конкретний ЛП (не більше 30 мПа·с)
<i>Стерильність</i>	Повинен бути стерильним, згідно ДФУ	Повинен бути стерильним
<i>Механічні вclusions*</i>	Повинні бути практично вільними від часток, згідно ДФУ	Повинен витримувати вимоги МКЯ в залежності від об'єму контейнера
<i>Кількісний вміст ЛР</i>	100 % [22]	90-110/95-105 % [22]
<i>Кількісний вміст анти-мікробних консервантів, антиоксидантів та ін. ДР</i>	100 % [22]	90-110 % [22]
<i>Первинне пакування</i>	У стерильних контейнерах з контролем першого розкриття, які дозволяють дозувати краплями, запобігають мікробіологічному забрудненню після відкриття, згідно ДФУ	У стерильних контейнерах з контролем першого розкриття, які дозволяють дозувати крапля, згідно ДФУ
<i>Об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів)*</i>	Не більше 10 мл препарату, якщо немає інших зазначень в окремій статті, згідно ДФУ	Згідно МКЯ на конкретний ЛП в залежності від об'єму контейнера передбачаються різні допуски від номінального значення
<i>Умови зберігання</i>	Згідно [23]	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
<i>Термін зберігання</i>	Більше 1 року	Згідно МКЯ на конкретний ЛП
<i>Термін зберігання після відкриття контейнера</i>	Не має перевищувати чотирьох тижнів, якщо немає інших зазначень в окремій статті, згідно ДФУ	Згідно МКЯ на конкретний ЛП не має перевищувати чотирьох тижнів. Для ЛП в однодозових контейнерах — використання 1 раз після відкриття контейнера

Примітка: * запис «практично ...» в даних випадках передбачає встановлення мінімально можливих значень показника або меж прийнятності; ** обидва показники аналогічні за сенсом і відрізняються один від одного різним способом вираження концентрації розчинів (відповідно молярний і молярний). Розчини, рівні по осмолярності (осмолярності) 0,9 % розчину натрію хлориду, називають ізотонічними [24]; *** медико-біологічна вимога.

Таблиця 2

ПЕРЕЛІК КРИТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЛФ ОЧНІ КРАПЛІ ПРИ ВИБОРІ СКЛАДУ

Критичні показники якості	Вплив на	Наслідки
pH	Стабільність, терапевтична дія, комфортність при застосуванні	До втрати зору
Осмоляльність	Комфортність при застосуванні, для окремих терапевтична дія	Втрата ЛП при інстиляції та подразнююча дія
Показник заломлення (для окремих ЛП)	Комфортність при застосуванні	Змінення зорових функцій
Поверхневий натяг (для окремих ЛП)	Комфортність при застосуванні	Змінення зорових функцій
Сторонні домішки	Стабільність, комфортність при застосуванні, токсичність	До втрати зору
Стерильність	Мікробіологічна стабільність при зберіганні	До втрати зору
В'язкість (для окремих ЛП)	Терапевтична дія, комфортність при застосуванні, стабільність	Від змінення зорових функцій до втрати зору
Кількісний вміст ЛР	Стабільність при зберіганні та застосуванні ЛП, терапевтична дія, токсичність	До втрати зору
Кількісний вміст антимікробних консервантів, антиоксидантів та інш. ЛР	Стабільність при зберіганні та застосуванні ЛП, ефективність антимікробної дії консерванту, токсичність	До втрати зору

Подальші дослідження будуть спрямовані на визначення критичних параметрів технологічного процесу отримання очних крапель і проведення загального оцінювання ризиків на етапі фармацевтичної розробки ЛП.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах на русском языке / Под ред. член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского — Х. : «НТМТ», 2011, т. 3. — 520 с.
2. Безуглая Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация /Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко //Промышленное обозрение. — 2008. — №6 (11). — С. 36-41.
3. Гайдамака Т. Б. Результаты клинической апробации комбинированных глазных капель, содержащих гентамицин и декамтоксин /Т. Б. Гайдамака, Л. Н. Андрюкова, Е.Н. Кузнецова // Офтальмологический журн. — 2001. — № 5 (382). — С. 32–33.
4. Гихер З. Практический опыт применения системы управления рисками в ОАО «Интер-Хим» //«Фармацевтическая отрасль». — 2010. — №1 (18). — С. 30–33.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». — 1-е вид. — Х. : РИРЕГ, 2001.— 556 с.
6. Електронний ресурс <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

7. Електронний ресурс www.scopus.com
8. Електронний ресурс <http://onlinelibrary.wiley.com>
9. Електронний ресурс <http://link.springer.com>
10. Електронний ресурс <http://www.festu.ru>
11. Електронний ресурс http://postroy.net.ua/load/dstu_iso/dstu_iso_9000_2007_osnovni_polozhennja_ta_slovník_terminiv/20-1-0-722
12. Кашуцкий С. Стратегия фармацевтической разработки продуктов и процессов с учетом требований ICH Q8 (R2) //Фармацевтическая отрасль. — 2010. — № 5 (22). — С. 78-83.
13. Лекарственные средства для офтальмологии и оторинологии / Л. Н. Андрюкова, Е.А. Красичкова, Е. Н. Кузнецова, Е. Г. Фетисова, Л. Н. Сиденко // Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. / под ред. ак. Георгиевского В. П.; проф. Конева Ф.А. — Х. : «РИРЕГ», 2000. — С. 389–414.
14. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / Ляпунов М., Георгієвський В., Безугла О. [та ін.]. — К. : МОЗ України, 2004. — 38 с.
15. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. [та ін.]. — К. : МОЗ України, 2004.
16. Осмоляльність, осмолярність, изотоничность как характеристики осмотического давления растворов / Л. Н. Андрюкова, М. Г. Левин, И. С. Терно [и др.] // Фармаком. — 1999. — № 6. — С. 37-39.

17. Радучич О. Синдром сухого глаза: современные методы решения проблемы // Медицинская газета «Здоровье Украины». — 2009. — № 7. — С. 66-67.
18. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8).
19. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10).
20. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9).
21. Фетисова Е. Г. Лекарственная аллергия в офтальмологии / Е. Г. Фетисова, Л. Н. Андриюкова // Фармаком. — 2003. — № 2. — С. 113-117.
22. Nagyová B. Components responsible for the surface tension of human tears / B. Nagyová, J. M. Tiffany // Curr Eye Res. — 1999. — Vol. 19, № 1. — P. 4-11.
- 23 Refractive index and osmolality of human tears / J.P. Craig, P.A. Simmons, S. Patel, A. Tomlinson // Optom Vis Sci. — 1995. — Vol. 72, № 10. — P. 718-24.
24. Troiano P. Effect of hypotonic 0,4 % hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study / Troiano P., Monaco G. // Cornea. — 2008. — Vol. 27, № 10. — P. 1126-1130.

УДК 615.457.07

Л. Н. Андриюкова, Е. Г. Фетисова, А. Н. Якубчук, С. Н. Коваленко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

Для лекарственной формы глазные капли определены общий перечень показателей качества и критерии их приемлемости, критические показатели качества, которые являются основой для разработки целевого профиля качества глазных капель с конкретным фармакологическим действием, а также определения потенциальных критических показателей их качества.

Ключевые слова: качество, критические показатели качества, фармацевтическая разработка, глазные капли, управление знаниями.

UDC 615.457.07

L. N. Andryukova, E. G. Fetisova, O. N. Yakubchuk, S. N. Kovalenko

IDENTIFICATION OF CRITICAL QUALITY ATTRIBUTE FOR EYE DROPS MEDICINAL FORM

A common set of quality attribute and criteria of their acceptability, as well as critical quality attribute that are the basis for the development of target quality profile of eye drops with a particular pharmacological action and for identify potential quality attribute have been defined for eye drops dosage form

Key words: quality, critical quality attribute, pharmaceutical development, eye drops, knowledge management

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Державна науково-дослідна лабораторія
з контролю якості лікарських засобів

Тел.: (098) 591-39-31

E-mail: larisaand@mail.ru

Надійшла до редакції:

16.12.2013