

О РАЗРАБОТКЕ И ПРОИЗВОДСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, г. Минск

По состоянию на 01.03.2016 в Республике Беларусь зарегистрировано 1194 фармацевтических субстанций зарубежного производства и 84 субстанции отечественного производства, 22 наименования из которых — аминокислоты (в соответствии с государственной программой, используются только в производстве лекарственных средств для внутреннего применения).

Фармацевтическая промышленность нашей страны динамично развивается, разрабатываются новые лекарственные средства, в том числе на основе фармацевтических субстанций собственного производства. Двенадцать предприятий Республики Беларусь осуществляют деятельность по производству фармацевтических субстанций (табл. 1). Разработка и синтез АФИ являются основным направлением деятельности ряда предприятий НАН Беларуси, активная работа ведется на предприятиях БГУ, используются методы «доведения» качества субстанций до фармакопейного промежуточных продуктов для АФИ (перекристаллизация, последняя стадия измельчения и очистки).

Таблица 1

Перечень производителей фармацевтических субстанций в Республике Беларусь

Производитель	Количество
РУП «Белмедпрепараты»	31
ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»	18
ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»	12
НПУП «Диалек»	5
УНП РУП «Унитехпром БГУ»	5
СОАО «Ферейн»	3
НП РУП «Унидрагмет БГУ»	2
ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий»	2
ООО «Фармлэнд» СП	1
ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов»	1
ЗАО «БелАсептика»	1
ООО «БелаВИП»	1

ТОП 5 зарубежных производителей субстанций, зарегистрированных в Республике Беларусь, составляют крупные страны с большой численностью населения, являющиеся мировыми лидерами в производстве АФИ: Китай — 404 наименования, Индия — 212, Германия — 134, Российская Федерация — 52, Италия — 47.

Таблица 2

Применение европейскими производителями готовых лекарственных средств фармацевтических субстанции производства Индии и Китая*

Производитель	Количество ЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь	ЛС, содержащие АФИ производства Индии и Китая
Actavis Ltd., Мальта, Исландия	13	12
Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Германия	21	10
Gedeon Richter Plc., Венгрия	100	15
EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия	56	24
KRKA, d.d., Словения	82	63
Lek d.d., Словения	44	15
Nobel Ilac Sanayii ve Ticaret A.S., Турция	24	15
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., Польша	61	27
Rompharm Company S.R.L., Румыния	26	23
Sandoz Pharmaceuticals d.d., Словения	20	8
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль	26	4

* по данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь.

Зарубежные производители генерических лекарственных средств, так же как и белорусские, в основном используют субстанции производства Индии и Китая.

Таблица 3

Применение отечественными производителями готовых лекарственных средств фармацевтических субстанции собственного производства

Производитель	Зарегистрировано субстанций	Используется в производстве готовых ЛС
ГНУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»	19 (13 из 19 зарегистрированы до 2013 г.)	1
ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»	11 (7 из 11 зарегистрированы до 2013 г.)	5
УНП РУП «Унитехпром БГУ»	4	4
НП РУП «Унидрагмет БГУ»	2	1

В Республике Беларусь неоднократно поднимался вопрос об организации производства фармацевтических субстанций для обеспечения потребностей собственного производства лекарственных средств.

Наиболее оправданным шагом в современных условиях может быть определение перечня наиболее необходимых дженериков, технологию производства АФИ для которых можно было бы воспроизвести в сжатые сроки и с меньшими затратами. Учитывая незначительную потребность отечественной фармацевтической промышленности и другие вышеперечисленные факторы, собственное производство в Республике Беларусь абсолютного большинства АФИ не будет экономически оправданным и не выдержит конкуренции с крупными китайскими и индийскими производителями, работающими на международный рынок. 23 наименования субстанций отечественного производства имеют сегодня зарегистрированные зарубежные аналоги, т. е. белорусские производители готовых лекарственных средств используют в своем производстве аналогичные субстанции зарубежного производства как более дешевые. Известны безуспешные попытки наладить малотоннажное производство дорогостоящих субстанций в Республике Беларусь. Принудительное использование фармацевтическими предприятиями отечественных АФИ приведет к удорожанию лекарственных средств для пациента. АФИ, которые было бы экономически выгодно производить, уже производятся на отечественных предприятиях.

Разработка и синтез фармацевтической субстанции — наукоемкий, трудоемкий, дорогостоящий и экологически небезопасный вид производственной деятельности.

Международные требования к организации производства как лекарственных средств, так и АФИ за последние годы значительно ужесточились. Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств (ICH) разработан и постоянно актуализируется целый ряд руководств. Мировые производители АФИ для соответствия международным требованиям используют руководство Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств (ICH) Q11 «Разработка и производство фармацевтических субстанций (химические и биотехнологические/биологические субстанции)» [1]. Для потенциальных производителей АФИ, которые хотят освоить разработку и синтез фармацевтических субстанций, предлагаем краткий обзор подходов к разработке процесса производства фармацевтической субстанции, основных требований к организации процессов.

Цель разработки процесса производства фармацевтической субстанции — создать производственный процесс, позволяющий постоянно получать фармацевтическую субстанцию требуемого качества, которое неразрывно связано с лекарственным средством.

Требования к качеству фармацевтической субстанции должны определяться, исходя из его роли в лекарственном средстве с учетом знания и понимания его физических, химических, биологических и микробиологических свойств или характеристик, которые могут повлиять на разработку лекарственного средства. Так, например, растворимость фармацевтической субстанции может влиять на выбор

лекарственной формы. Потенциальные критические показатели качества фармацевтической субстанции могут помочь выявить профиль качества целевого продукта и потенциальные критические показатели качества готового лекарственного средства на основе предшествующего опыта для аналогичных продуктов.

При оценке вариантов проекта производственного процесса, оценке показателей качества и параметров производственного процесса, а также для повышения уверенности в постоянном производстве серий требуемого качества может быть использовано управление рисками для качества. Оценка рисков может осуществляться в начале процесса разработки и повторяться по мере получения больших знаний и понимания. Управление знаниями также может способствовать разработке производственного процесса. Потенциальными источниками информации могут быть первоначальные знания и исследования по разработке. Первоначальные знания включают известные биологические, химические и инженерные принципы, техническую литературу и применимый опыт производства других продуктов того же типа.

Разработка производственного процесса должна включать, как минимум, следующие элементы:

- идентификацию потенциальных критических показателей качества, связанных с фармацевтической субстанцией, и характеристик, влияющих на качество лекарственного средства;
- определение производственного процесса;
- определение стратегии контроля для обеспечения воспроизводимости процесса и качества фармацевтической субстанции.

Расширенный подход к разработке производственного процесса дополнительно включает в себя системный подход к оценке, пониманию и улучшению производственного процесса, в том числе:

- использование предварительных знаний, экспериментов и оценки рисков для определения показателей материалов (например, сырья, исходных материалов, реагентов, растворителей, технологических добавок, промежуточной продукции) и параметров процесса, которые могут оказать влияние на критические показатели качества фармацевтической субстанции;
- определение функциональных связей между показателями материалов и параметрами процесса, с одной стороны, и критическими показателями качества фармацевтической субстанции, с другой;
- использование расширенного подхода в сочетании с управлением рисками для качества для создания соответствующей стратегии контроля, которая может включать в себя, например, предложение пространства разработки.

Повышение уровня знаний и понимания, получаемое от принятия расширенного подхода, могло бы способствовать постоянному улучшению и инновациям на протяжении всего жизненного цикла продукта.

Критические показатели качества фармацевтической субстанции представляют собой физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые должны находиться в рамках соответствующих допустимых диапазонов или распределений для обеспечения требуемого

качества продукта. Потенциальные критические показатели качества фармацевтической субстанции используются как ориентир для разработки процесса.

Критические показатели качества фармацевтической субстанции обычно включают те свойства или характеристики, которые влияют на подлинность, чистоту, биологическую активность и стабильность. Если физические свойства важны для производства или воспроизводимости лекарственного средства, они также могут быть обозначены как критические показатели качества. В случае биотехнологических/биологических продуктов, большинство критических показателей качества лекарственного средства связаны с фармацевтической субстанцией и, следовательно, являются прямым результатом дизайна фармацевтической субстанции или процесса ее производства.

Важным классом потенциальных критических показателей качества фармацевтической субстанции являются примеси из-за их возможного влияния на безопасность лекарственного средства. Субстанции химического происхождения могут включать органические примеси (в том числе потенциально мутагенные примеси), неорганические примеси, например, остатки металлов, и остаточные растворители. Для биотехнологических/биологических продуктов примеси могут быть связаны с продуктом или с процессом: примеси-производные от клеточного субстрата, (например, белки клетки-хозяина и ДНК); примеси, образующиеся при культивировании клеток (например, компоненты среды); последующие примеси (например, выщелоченные из колонки). Определение показателей качества для биотехнологических/биологических продуктов должно включать также рассмотрение контаминантов, включая все незапланированно введенные материалы, не предусмотренные производственным процессом (например, случайная контаминация вирусами, бактериями или микоплазмами).

Оценка рисков, используемая для определения элементов стратегии контроля, которые относятся к материалам, предшествующим фармацевтической субстанции, может включать оценку возможностей производственного процесса, показателей выявляемости и серьезности воздействия в той степени, насколько они касаются качества фармацевтической субстанции. Например, при оценке связи между примесями в исходных материалах или промежуточной продукции и критическими показателями качества фармацевтической субстанции должна рассматриваться способность процесса производства фармацевтической субстанции удалить примеси или их производные. Риск, связанный с примесями, обычно можно контролировать установлением спецификаций для сырья/промежуточной продукции и/или возможностью надежной очистки на последующих стадиях. Оценка риска может также помочь определить критические показатели качества, которым свойственны ограничения в отношении выявляемости в фармацевтической субстанции (например, вирусная безопасность). В этих случаях такие показатели качества следует контролировать на соответствующих предшествующих стадиях процесса.

Для разработки субстанций химической природы одним из основных направлений является знание и контроль примесей. Важно понимание возникновения, судьбы (вступают ли примеси в реакции и меняют ли химическую структуру) и удаления (удаляется ли примесь путем кристаллизации, экстракции

и т. д.) примесей, а также их отношения к результирующим примесям, которые в конечном итоге определяются в фармацевтической субстанции как критические показатели качества. Этот процесс должен быть оценен, чтобы установить соответствующие элементы контроля для примесей, если они присутствуют или прогрессируют на протяжении нескольких технологических операций.

Необходимо провести исследования и оценку рисков, используемые для установления важных аспектов промышленного производственного процесса и стратегии контроля.

Общие принципы выбора исходных материалов и источников. При выборе исходных материалов для синтетических фармацевтических субстанций должно быть учтено следующее:

- изменения показателей материалов или рабочих условий, возникающих на начальных стадиях производственного процесса, в целом имеют более низкий потенциал негативного влияния на качество фармацевтической субстанции;

- взаимосвязь между риском и числом стадий, считая от конца производственного процесса, является результатом двух факторов, один из которых касается физических свойств фармацевтической субстанции, а другой — образования, существования и удаления примесей. Физические свойства фармацевтической субстанции определяются на заключительном этапе кристаллизации и в последующих операциях (например, измельчение, микронизация), которые происходят в конце производственного процесса. Примеси, введенные или образовавшиеся в начале производственного процесса, как правило, имеют больше возможностей быть удаленными в операциях очистки (например, промывки, кристаллизации изолированных промежуточных продуктов). Следовательно, они с меньшей вероятностью будут присутствовать в фармацевтической субстанции, чем примеси, образовавшиеся в конце производственного процесса. Тем не менее, в некоторых случаях (например, когда пептиды или олигонуклеотиды синтезируют на твердом носителе), существует более ограниченное соотношение между риском и числом стадий от конца производственного процесса;

- регуляторные органы оценивают адекватность элементов контроля и процесса производства фармацевтической субстанции, в частности, наличие соответствующих мер по контролю примесей. Для проведения этой оценки в регистрационном досье должно быть описание производства фармацевтической субстанции, достаточное для понимания регуляторными органами того, какие примеси образуются в процессе, какие изменения в процессе могут повлиять на образование, судьбу и удаление примесей, и почему предлагаемая стратегия контроля подходит для процесса производства фармацевтической субстанции. Это, как правило, включает в себя описание нескольких стадий химических превращений;

- производственные стадии, которые влияют на профиль примесей фармацевтической субстанции;

- каждая ветвь сходящегося процесса производства фармацевтической субстанции начинается с одного или нескольких исходных материалов. Положения надлежащей производственной практики (GMP), описанные в [6], относятся к каждой ветви, начиная с первого использования исходного материала. Выпол-

нение стадии производства в условиях GMP вместе с соответствующей стратегией контроля обеспечивает гарантию качества фармацевтической субстанции;

- исходным материалом должно быть вещество с определенными химическими свойствами и структурой. Неизолированные промежуточные продукты обычно не рассматриваются в качестве исходных материалов;

- исходное вещество включается в качестве существенного структурного фрагмента в структуру фармацевтической субстанции. «Существенный структурный фрагмент» в данном контексте используется, чтобы отличить исходные материалы от реагентов, растворителей или других сырьевых материалов. Общедоступные химические вещества, используемые для создания солей, сложных эфиров или других простых производных, следует рассматривать как реагенты.

При выборе исходного материала должны рассматриваться все изложенные выше общие принципы.

Стратегия контроля представляет собой плановый набор элементов контроля, исходя из текущего понимания продукта и процесса, который гарантирует воспроизводимость процесса и качества продукции [3]. Каждый процесс производства фармацевтической субстанции, разработанный с использованием традиционного или расширенного подхода (или их комбинации), имеет свою стратегию контроля.

Стратегия контроля может включать в себя, по крайней мере, следующее:

- элементы контроля показателей материалов (в том числе сырья, исходных материалов, промежуточных продуктов, реактивов, первичных упаковочных материалов для фармацевтической субстанции и т. д.);

- элементы контроля, встроенные в дизайн производственного процесса, например, последовательность очистки (биотехнологические/биологические фармацевтические субстанции) или порядок добавления реагентов (химические субстанции);

- контроль в процессе (в том числе испытания в процессе и параметры процесса);

- элементы контроля фармацевтической субстанции (например, испытания для выпуска).

Стратегия контроля может быть разработана на основе сочетания подходов с использованием традиционного подхода для одних критических показателей качества, стадий или отдельных операций и расширенного подхода для других.

Стратегия контроля должна гарантировать, что каждый критический показатель качества фармацевтической субстанции находится в пределах соответствующего диапазона, предела или распределения для обеспечения качества фармацевтической субстанции. Спецификация фармацевтической субстанции является частью общей стратегии контроля, и не все критические показатели должны быть включены в спецификацию фармацевтической субстанции. Критические показатели качества могут быть:

- 1) включены в спецификацию и подтверждены путем испытаний готовой фармацевтической субстанции;

- 2) включены в спецификацию и подтверждены путем предшествующего контроля (например, испытаний для выпуска в режиме реального времени);

3) не включены в спецификацию, но обеспечиваться за счет предшествующего контроля.

Примеры предшествующего контроля:

- испытания в процессе;
- использование измерений параметров процесса и/или показателей материалов в процессе, которые предсказывают значения критических показателей качества фармацевтической субстанции. В некоторых случаях для повышения контроля над процессом и поддержания качества продукции могут быть использованы процессно-аналитические технологии.

Использование предшествующего контроля должно основываться на оценке и понимании источников variability критических показателей. Должны быть приняты во внимание последующие факторы, которые могут повлиять на качество фармацевтической субстанции, такие как изменения температуры, окисление, свет, ионный состав и т. п.

Валидация процесса является документальным свидетельством того, что процесс, работающий в установленных пределах параметров, может выполняться эффективно, воспроизводимо и приводить к получению фармацевтической субстанции или промежуточной продукции, отвечающей установленным спецификациям и показателям качества [4].

Валидация процесса может включать сбор и оценку данных, начиная со стадии проектирования процесса до производства, чтобы установить научные доказательства того, что процесс способен постоянно обеспечивать качество фармацевтической субстанции.

Процесс производства фармацевтической субстанции должен быть валидирован до начала коммерческого распространения готового лекарственного средства.

Как правило, валидация процесса включает сбор данных для производственных серий, количество которых может зависеть от сложности валидируемого процесса, уровня variability процесса, объема экспериментальных данных и/или знаний о процессе, доступных для конкретного процесса.

В протоколах валидации процесса для начального промышленного производства, а также для последующих изменений производственного процесса в качестве альтернативы традиционной валидации процесса может быть использована непрерывная верификация процесса [2].

Управление изменениями. Любое предлагаемое изменение производственного процесса должно быть оценено с точки зрения влияния на качество фармацевтической субстанции и, при необходимости, лекарственного средства. Эта оценка должна основываться на научном понимании производственного процесса и должна определить соответствующие испытания, чтобы проанализировать влияние предлагаемого изменения. Для химических объектов соответствующие испытания для анализа влияния предлагаемого изменения могут включать в себя, по крайней мере, оценку известных и потенциальных новых примесей и оценку способности методики испытаний к обнаружению новых примесей. Это испытание должно проводиться в соответствующих точках процесса (например, на промежуточной продукции или фармацевтической субстан-

ции) после предлагаемых изменений. Для изменений процесса для биотехнологических/биологических фармацевтических субстанций см. также [5].

Все изменения должны быть предметом внутренних процессов управления изменениями, как часть системы качества [3, 6].

При планировании в Республике Беларусь производства АФИ следует учитывать множество факторов:

1. Рыночная стоимость АФИ формируется крупными производителями из Китая и Индии, которые производят их в больших количествах. Азиатские производители субстанций имеют преимущества за счет низких затрат и экономики крупных продаж, они обладают разветвленной сырьевой базой и дешевой рабочей силой.

2. Потребность в АФИ отечественной фармацевтической промышленности относительно низка, возможности экспорта будут ограничены (см. п. 1).

3. Сложность синтеза и возможности разработки или приобретения технологий.

Любому производству субстанции предшествует большая подготовительная работа по созданию технологии производства:

- обеспечение условий для производства субстанций;
- разработка оптимальной схемы химического синтеза, обеспечивающей максимальный выход готового продукта;
- получение (закупка) исходного материала:
 - а) химические вещества (органические и неорганические, полупродукты), предшественники фармацевтических субстанций;
 - б) реактивы (кислоты, щелочи, галогенорганические вещества, органические растворители и т. п.) и катализаторы (кислоты, металлы, в т. ч. цветные, их соли и оксиды), обеспечивающие протекание реакций химического синтеза;
 - в) осуществление входного контроля качества исходного материала;
- первичная переработка исходных материалов (разделение на фракции, очистка), глубокая переработка сырья (получение широкого спектра веществ общего назначения); тонкий органический синтез (производство веществ специального назначения, в т. ч. интермедиатов — предшественников готового продукта);
- непосредственное проведение реакций химического синтеза (получение продукта технического качества);
- очистка продукта с использованием органических растворителей;
- утилизация отходов (кислоты, щелочи, тяжелые металлы, летучие органические растворители и др.) и очистка технологического оборудования с учетом требований к обеспечению экологической безопасности производства;
- подтверждение химических свойств и структуры с использованием подходящих методов;
- контроль качества готового продукта в соответствии с требованиями Фармакопеи;
- валидация процесса производства;
- установление условий хранения и сроков годности готового продукта.

4. Токсичность и взрывоопасность АФИ и сырья для него и соответствующие затраты на природоохранные мероприятия и охрану труда (в Индии и Китае более низкие стандарты безопасности, что приводит к существенной экономии).

5. Совместимость производства различных АФИ на одной производственной площадке с учетом токсикологического риска для пациента (в последнее время ужесточились требования GMP).

6. Необходимые капитальные вложения и сроки окупаемости производства.

7. Наличие достаточного количества кадров соответствующей квалификации в месте предполагаемого размещения производства.

Таким образом, разработка и синтез фармацевтической субстанции — наукоемкий, трудоемкий, дорогостоящий и экологически небезопасный вид производственной деятельности. И инициация такой деятельности требует обоснованного и взвешенного решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11, May 2012. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf.

2. ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8(R2), August 2009. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

3. ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10, June 2008. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

4. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf.

5. ICH Harmonised Tripartite Guideline Comparability Of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process Q5E, November 2004. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf

6. ТКП 030-2013 «Надлежащая производственная практика».