

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2015

М. М. Миронова, Е. Л. Ковалева

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)

ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения (“НЦЭСМП”) Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8; e-mail: smirnovam@exrmed.ru

Уровень производства вспомогательных веществ является важной составляющей обеспечения их качества. В РФ система обеспечения качества вспомогательных веществ, предназначенных для производства лекарственных средств, не соответствует в полном объеме современным международным требованиям. В статье рассматриваются вопросы формирования системного подхода к оценке производства вспомогательных веществ в международной практике и состояние вопроса в РФ.

Ключевые слова: вспомогательные вещества; правила надлежащей практики производства (GMP); лекарственные средства.

Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 г. предусматривает увеличение доли инновационных лекарственных препаратов в портфелях отечественных производителей до 60 % в стоимостном выражении [1]. Инновационные препараты – это, прежде всего, использование новых технологий в получении лекарственных препаратов и новых способов доставки действующих веществ. Однако, несмотря на то, что российская фармацевтическая промышленность выходит на более высокий уровень развития, система обеспечения качества вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных препаратов, все еще не соответствует в полном объеме современным международным требованиям.

Согласно определению, данному в Федеральном законе № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” от 12 апреля 2010 г., вспомогательные вещества – это вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств [2]. В большинстве случаев вспомогательные вещества составляют большую часть лекарственной формы по массе или по объему, а при изготовлении высокоактивных препаратов почти вся лекарственная форма может состоять из наполнителей. Существенным отличием вспомогательных веществ от собственно фармацевтической продукции является то, что на них, как правило, не распространяются такие формы государственного регулирования, как регистрация, лицензирование, инспектирование, последующий контроль качества и т.п. [3]. Основными составляющими системы обеспечения качества вспомогательных веществ являются:

- уровень производства вспомогательных веществ;
- фармакопейные стандарты качества вспомогательных веществ;
- оценка качества вспомогательных веществ на этапе регистрации лекарственных препаратов.

Введение системы качества на производстве вспомогательных веществ является гарантией того, что полученные вспомогательные вещества будут иметь надлежащее качество, чистоту, безопасность и пригодность для применения.

В настоящее время согласно международным стандартам соблюдение правил надлежащей производственной практики (GMP) является обязательным при производстве лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, но вопрос применимости правил GMP к производителям вспомогательных веществ остается дискуссионным.

Впервые требования к производству вспомогательных веществ были разработаны в 1990 г. Фармацевтической группой по качеству (PQG) Института обеспечения качества Великобритании в виде руководства по правилам GMP вспомогательных веществ [4]. В 1999 г. правила GMP для фармацевтических вспомогательных веществ были опубликованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [5].

Руководство по GMP для вспомогательных веществ, используемых в фармацевтическом производстве, также было разработано Международным советом по фармацевтическим вспомогательным веществам (IPES) в 1995 г. [4, 6]. IPES представляет собой международную ассоциацию производителей, дистрибьюторов и потребителей фармацевтических вспомогательных веществ Европы, США, Японии, Китая (Китай включен в 2008 г.). В 1997 г. текст руководства был опубликован в журнале *Pharmeuropa* в качестве

информационной статьи [7]. Последняя версия этого руководства была выпущена в 2006 г. при сотрудничестве IPEC с PQG [4].

В том же году в Фармакопею США включена статья 1078 “Надлежащая производственная практика фармацевтических вспомогательных веществ, выпускаемых “ангро”. Эта статья носит информационный характер. В статье объединены правила GMP, приведенные в руководствах ВОЗ, IPEC, PQG, и требования ISO 9001 “Системы менеджмента качества. Требования”. В правилах GMP для вспомогательных веществ приведены рекомендации по ведению документации, требования к руководству, персоналу, зданиям и сооружениям, оборудованию, уборке и санитарным условиям, исходным материалам, контролю процесса производства и его валидации, хранению продукции, контролю качества и др. [8].

Внедрение правил GMP в производство вспомогательных веществ значительно сложнее, чем в производство лекарственных препаратов или фармацевтических субстанций, что связано со спецификой производства вспомогательных веществ. Если производство лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций осуществляется на фармацевтических предприятиях, то производство вспомогательных веществ, как правило, осуществляется химическими предприятиями, причем в большинстве случаев вспомогательные вещества используются в других отраслях промышленности (пищевой, текстильной и др.), а на фармацевтическую промышленность приходится лишь незначительная часть продукции. В связи с этим производители вспомогательных веществ слабо заинтересованы во внедрении дополнительных стандартов качества [6, 9].

В то же время в лекарственном препарате не всегда могут быть определены примеси вспомогательных веществ, представляющие опасность для человека и попадающие во вспомогательные вещества из используемого для их изготовления сырья или путем случайного загрязнения при производстве. Примером служит тальк, полученный из месторождений, содержащих связанный асбест. Согласно зарубежным фармакопеям в фармацевтическом производстве запрещено использование талька, содержащего асбестосодержащие вещества, причем производители талька должны гарантировать их отсутствие [9, 10]. Изменения условий производства, как преднамеренные, так и непреднамеренные, могут привести к изменению не только технологических свойств вспомогательных веществ, но и повлиять на профиль безопасности лекарственного препарата [9].

В странах ЕС требование к соблюдению правил GMP для вспомогательных веществ законодательно не закреплено. Директивой 2004/27/ЕС была предусмотрена необходимость соблюдения правил GMP при производстве ряда вспомогательных веществ и в 2006 г. был опубликован проект Директивы “Особые условия применения принципов GMP для определен-

ных вспомогательных веществ” (Specific Conditions of the Application of the Principles and Guidelines of Good Manufacturing Practice for Certain Excipients), в котором определены группы вспомогательных веществ [11], производство которых должно соответствовать GMP:

1. Вспомогательные вещества, полученные из продуктов с риском передачи трансмиссивных спонгиозных энцефалопатий (ТСЭ) (например, желатин, стеариновая кислота и ее соли, ланолин, олеиновая кислота и др., поскольку эти вещества могут быть животного происхождения (источник получения: крупный рогатый скот, овцы и др.)). Полученные в настоящее время данные говорят о том, что лекарственные препараты, содержащие компоненты животного происхождения, несут потенциальный риск инфицирования человека ТСЭ [12]. Характерной особенностью этих заболеваний является длительный инкубационный период до нескольких лет, что затрудняет их диагностику. Кроме того, установлена резистентность возбудителей ТСЭ к большинству процедур по инактивации [13]. Учитывая то, что в настоящее время только в редких случаях можно полностью устранить риск передачи ТСЭ от источника, должны быть предприняты меры для его минимизации. При оценке риска особое значение имеют сведения об органах животных, используемых для производства, видов животных, их географического происхождения, технологии получения [14]. В связи с этим при производстве фармацевтических вспомогательных веществ, полученных из продуктов животного происхождения, важными критериями являются система оценки поставщиков, наличие исчерпывающей документации на исходное сырье и ее анализ при входном контроле;

2. Вспомогательные вещества, полученные из органов, тканей, жидкостей человека или животного в связи с риском передачи вирусных заболеваний;

3. Стерильные вспомогательные вещества, используемые без дополнительной стерилизации;

4. Вспомогательные вещества, которые в силу своей природы, происхождения или производственного процесса имеют значительный риск загрязнения бактериальными эндотоксинами или пирогенами и используемые для получения лекарственных форм, в которых должно контролироваться содержание бактериальных эндотоксинов или пирогенов, например, парентеральные лекарственные препараты;

5. Пропиленгликоль;

6. Глицерин.

Включение в данный перечень пропиленгликоля и глицерина связано с многочисленными случаями гибели людей, использовавших лекарственные препараты, содержащие диэтиленгликоль в качестве примеси либо вместо пропиленгликоля или глицерина. Диэтиленгликоль является токсичным веществом: при попадании в организм вызывает острое отравление, действует на печень, почки. Один из последних инцидентов произошел в 2009 г. в Бангладеш, где 24 ребенка по-

гибли в результате приема сиропа парацетамола, содержащего вместо пропиленгликоля диэтиленгликоль [15].

Однако в 2008 г. на основании оценки компанией Europe Economics был опубликован “Отчет по оценке воздействия”, согласно которому применение стандарта GMP для вспомогательных веществ нецелесообразно, в том числе из-за того, что это увеличит стоимость как вспомогательных веществ, так и лекарственных препаратов [16].

В 2013 г. вступила в действие Директива 2011/62/ЕС, которая исключила требования о соблюдении правил GMP производителями определенных вспомогательных веществ. Согласно данной Директиве владелец торговой лицензии на лекарственный препарат должен гарантировать, что используемые вспомогательные вещества пригодны для производства лекарственных препаратов [17].

С целью исполнения требований Директивы 2011 г. в этом же году Европейской комиссией был разработан проект “Руководства по формализованной оценке риска для определения соответствующей надлежащей производственной практики вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных препаратов для использования человеком”, но до настоящего времени данный проект не утвержден [18].

Европейским директором по качеству лекарственных средств (EDQM), начиная с 1994 г., осуществляется процедура выдачи сертификатов соответствия Европейской фармакопеи (СЕР) как для фармацевтических субстанций, так и для вспомогательных веществ. В 1999 г. EDQM инициировал программу инспектирования производственных площадок. СЕР может быть предоставлен без проведения инспекции (только на основании оценки досье) и с проведением инспекции. Выбор производственных площадок, на которых будет проведена инспекция, основан на оценке риска. Однако сертификат СЕР не эквивалентен сертификату GMP и не заменяет его. Получение сертификата СЕР не означает, что производственная площадка соответствует требованиям GMP [19].

В США необходимость производства вспомогательных веществ в соответствии с правилами GMP также законодательно не закреплена.

В 2000 г. в качестве независимой дочерней компании ИРЕС США была основана Международная аудиторская компания фармацевтических вспомогательных веществ IPEA (International Pharmaceutical Excipients Auditing Inc.). IPEA проводит независимый аудит производителей вспомогательных веществ всего мира на соответствие их производства требованиям GMP, приведенным в статье 1078 Фармакопеи США “Надлежащая производственная практика фармацевтических вспомогательных веществ, выпускаемых “ангро” и руководстве ИРЕС/PQG. С 2010 г. IPEA получила аккредитацию на программу сертификации от Американского национального института стандартов (ANSI). В настоящее время 7 производителей вспомо-

гательных веществ (из них 6 производителей из США и один из Бразилии) получили сертификат от IPEA. В декабре 2013 г. IPEA была продана NSF International [20]. Компанией NSF International в 2011 г. опубликован проект национального стандарта NSF/ANSI 363 “Правила GMP для фармацевтических вспомогательных веществ” [21].

С 2006 г. Фармакопеей США осуществляется “Программа верификации вспомогательных веществ”, которая включает оценку соответствия производства вспомогательных веществ требованиям правил GMP, приведенным в статье 1078 Фармакопеи США “Надлежащая производственная практика фармацевтических вспомогательных веществ, выпускаемых “ангро”, руководстве ИРЕС/PQG и правилам, опубликованным ВОЗ. Участие в “Программе” является добровольным и доступным для производителей вспомогательных веществ в любой точке мира. В настоящее время только 1 компания участвует в “Программе верификации вспомогательных веществ”. Производителей вспомогательных веществ, получивших Знак Сертификации, пока нет [22].

С 2012 г. осуществляется добровольная международная независимая сертификация EXCiPACT™ производителей и поставщиков вспомогательных веществ на соответствие требованиям стандартов GMP и GDP (надлежащая дистрибьюторская практика). EXCiPACT™ представляет собой схему, обеспечивающую сертификацию третьей стороной производителей и поставщиков вспомогательных веществ. В создании EXCiPACT™ приняли участие специалисты из Европейской группы по продуктам тонкой химии (EFCG), ИРЕС Европы, ИРЕС США, Европейской ассоциации дистрибьюторов химической продукции (FECC) и PQG. В настоящее время сертификацию осуществляют 4 компании-аудитора, аккредитованные EXCiPACT™. Аудиторы проводят оценку соответствия производства требованиям ISO 9001:2008 и стандартам GMP и/или GDP, разработанным EXCiPACT™. За основу стандарта GMP EXCiPACT™ взято руководство ИРЕС/PQG 2006 г. На данный момент сертификаты соответствия EXCiPACT™ получили 13 производителей вспомогательных веществ (производители из Германии (6), Франции, Нидерландов, Великобритании, Саудовской Аравии, Малайзии, Бельгии и Испании). Сертификат соответствия EXCiPACT™ выдается на 3 года. Предполагается, что национальный стандарт NSF/ANSI 363 будет служить альтернативой стандарту EXCiPACT™ для тех производителей, которые не используют стандарты ISO [23].

В Японии с 1995 г. выпускаются “Добровольные правила GMP для вспомогательных веществ”. Разработку руководств проводит ИРЕС Японии. В 2005 г. был создан “Аудиторский Совет GMP по фармацевтическим вспомогательным веществам”, который проводит оценку соблюдения производителями требований GMP в соответствии с “Добровольными правилами

GMP”, издаваемыми ИРЕС Японии. По результатам аудита оформляется сертификат [24].

В Китае в 2012 г. Управлением пищевых продуктов и лекарств Китая (CFDA) было опубликовано, а в 2013 г. вступило в действие “Положение об усилении контроля за фармацевтическими вспомогательными веществами”. Согласно данному документу производители вспомогательных веществ обязаны соблюдать правила GMP для вспомогательных веществ. Новые вспомогательные вещества и вспомогательные вещества “с высоким риском” подлежат регистрации, а их производители должны получить лицензию на производство [25]. Проект первой части данного списка опубликован в январе 2013 г. и включает 28 вспомогательных веществ, большая часть из которых представляет собой вещества синтетического и природного происхождения, предназначенные для изготовления парентеральных лекарственных препаратов, а также такие вспомогательные компоненты как желатин, желатиновые капсулы и др. [26]. Данные требования были введены после инцидента, связанного с обнаружением повышенного содержания хрома в желатиновых капсулах. Причиной завышенного содержания хрома являлось использование для производства капсул технического желатина вместо медицинского или пищевого желатина, поскольку технический желатин дешевле пищевого в 3 и более раз. По данным лабораторных исследований содержание хрома в желатине превышало предельно допустимые нормы от 5 до 13 раз [27, 28].

Федеральный закон № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” от 12 апреля 2010 г. определил необходимость соблюдения с января 2014 г. производителями лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций правил организации производства и контроля качества лекарственных средств [2]. В РФ в настоящее время специальных требований к производству фармацевтических вспомогательных веществ нет. До 2006 г. наряду с регистрацией фармацевтических субстанций практиковалась регистрация вспомогательных веществ, осуществляемая на добровольной основе. В настоящее время такая процедура не предусмотрена законодательством РФ. На данный момент в РФ утверждены 73 фармакопейные статьи на вспомогательные вещества (причем, из 73 фармакопейных статей 52 были введены до 2000 г.) и 8 временных фармакопейных статей. В ГФ XIII планируется включение 26 фармакопейных статей на вспомогательные вещества. Для сравнения: в Европейскую фармакопею включено около 370 монографий на вспомогательные вещества, в Национальный формуляр Фармакопеи США – около 520. В некоторых ГОСТах предусматривается отдельная градация качества для вспомогательного вещества, используемого для фармацевтического производства, но эти ГОСТы, как правило, устарели и требуют пересмотра в соответствии с современными требованиями [29]. Отсутствие национальных фармакопейных стандартов на вспомогательные вещества не

позволяет регламентировать требования к производству вспомогательных веществ в РФ.

Таким образом, за рубежом проводится планомерная работа по формированию системы обеспечения качества вспомогательных веществ для фармацевтического использования на этапе их производства. Выполнение задач Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года, создание единого фармацевтического рынка в рамках Евразийского экономического союза определяют необходимость формирования нормативной базы в виде фармакопейных стандартов качества для вспомогательных веществ. При этом введение фармакопейных стандартов качества должно сопровождаться совершенствованием мер по созданию системы обеспечения качества на этапе производства вспомогательных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965 “Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года”.
2. Федеральный закон № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” от 12 апреля 2010 г.
3. А. П. Мешковский, *Фарматека*, № 6, 37 – 41 (1998).
4. The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients (2006). (Электронный ресурс). // International Pharmaceutical Excipients Council; [http:// ipec-europe.org / UPLOADS / IPEC_PQG_GMP_Guide_2006\(1\).pdf](http://ipec-europe.org / UPLOADS / IPEC_PQG_GMP_Guide_2006(1).pdf).
5. World Health Organization (WHO) Technical Report Series, No. 885, 1999, Annex 5: Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipient.
6. Исходные материалы для фармацевтических препаратов: вопросы контроля и безопасной торговли. Доклад, Женева, 25 – 27 мая 1998 г., *Фарматека*, № 5, 34 – 37 (1999).
7. [http:// www.excipientfest.com / europe / pdf / EFE14%20June%2024,%20A1%20The%20Joint%20IPEC-PQG%20GMP%20Guide.pdf](http://www.excipientfest.com / europe / pdf / EFE14%20June%2024,%20A1%20The%20Joint%20IPEC-PQG%20GMP%20Guide.pdf).
8. United States Pharmacopeia 37th edition. (Электронный ресурс). // United States Pharmacopeial Convention. [http:// www.uspnf.com/uspnf/](http://www.uspnf.com/uspnf/).
9. В. В. Береговых, А. П. Мешковский, *Нормирование фармацевтического производства*, ЗАО “Информационно-издательское агентство “Ремедиум”, Москва (2001), сс. 37 – 40.
10. А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, А. В. Титова, *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*, № 2, 14 – 23 (2009).
11. Draft Specific Conditions of the Application of the Principles and Guidelines of Good Manufacturing Practice for Certain Excipients (2006). (Электронный ресурс); [http:// ec.europa.eu / health / files / pharmacos / docs / doc2006 / 12_2006 / 2006_12_21_excipientsgmp_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2006/12_2006/2006_12_21_excipientsgmp_en.pdf).
12. Guidance on medical product registration in Singapore (2011). (Электронный ресурс). // The Health Sciences Authority. [http:// www.hsa.gov.sg / content / hsa / en / Health_Products_Regulation / Western_Medicines / Overview / Guidelines_on_Drug_Registration.html](http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Western_Medicines/Overview/Guidelines_on_Drug_Registration.html).
13. Н. А. Шнайдер, *Ж. невро. и псих. им. С. С. Корсакова*, 113(3), 72 – 79 (2013).
14. Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA / 410 / 01 rev.3), Official Journal of the EU, C073 (2011).
15. [http:// news.bbc.co.uk / 2 / hi / south_asia / 8172878.stm](http://news.bbc.co.uk/2/hi/south_asia/8172878.stm).
16. [http:// ec.europa.eu / health / files / pharmacos / docs / doc2008 / 2008_02 / excip_report_20071219_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2008/2008_02/excip_report_20071219_en.pdf).

17. Directive 2011 / 62 / EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011, Official Journal of the EU, № L174 (2011).
18. Draft Guideline for a formalized risk assessment and verification of appropriate GMP for excipients (2013). (Электронный ресурс). // European commission; http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2013-02_guidelines_excipients_cons.pdf.
19. <https://www.edqm.eu/en/EDQM-FAQ-and-Helpdesk-List-630.html?rubrique=666>.
20. <http://www.ipeainc.com>.
21. Draft Standard for Pharmaceutical Excipients Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Excipients (2011). (Электронный ресурс). // NSF International; http://www.blue-inspection.com/gxp/NSF_363_draft_27_April_2011.pdf.
22. <http://www.usp.org/usp-verification-services>.
23. <http://www.excipact.org>.
24. Dr. Keiji Kijima. The current state of Pharmaceutical Pharmaceutical Excipients in Japan (2012). (Электронный ресурс); <http://www.china-pharm.net/download/flhweb/pdf-download/flh-4.pdf>.
25. http://ipeamericas.org/sites/default/files/SFDA_Regulation_of_Strengthening_Supervision_on_Pharmaceutical_Excipients%20%28Aug%202012%29%20%281%29.pdf.
26. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/78217.html>.
27. <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/China-Looks-to-Tighten-Excipient-Regulations-with-Limited-Resources>.
28. Письмо Роспотребнадзора от 22.08.2012 № 01 / 9450-12-32 “О превышении содержания хрома в китайском пищевом желатине”.
29. А. П. Арзамасцев, В. Л. Багирова, А. В. Титова, *Ведомости ИЦ ЭГК/ИС*, № 4, 93 – 94 (2001).

Поступила 26.03.15

THE REQUIREMENTS FOR THE MANUFACTURE OF EXCIPIENTS THAT USED IN COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCTS (REVIEW)

M. M. Mironova, E. L. Kovaleva

Federal State Budgetary Institution “Scientific centre for expert evaluation of medical products” Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovskiy boulevard 8, Moscow, 127051 Russia; e-mail: smirnovam@expmed.ru

The level of manufacture of excipients is an important component to ensure their quality. In Russia, a quality assurance system of excipients that used for the manufacture of drug products does not meet the present-day international requirements in full. In the article the questions of formation of a systematic approach to the assessment of the manufacture of excipients in international practice and on domestic level are discussed.

Keywords: excipients; good manufacturing practice (GMP); drug products.