УДК 615.012,
615.014
615.07, 615.3

1 – ООО «МК Девелопмент», Россия, 121087, г. Москва, ул. Барклая, д. 6, стр. 5, оф. 632

1 – LLC «MK Development», 6/5, Barklaya str., Moscow, 121087, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: vlasenko@mc-dev.ru
Тел.: 8 (495) 269 00 16

ПРОЕКТНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД В РАЗРАБОТКЕ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ ДЖЕНЕРИКОВОГО МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО АМОКСИЦИЛЛИН И КЛАВУЛАНОВУЮ КИСЛОТУ

Ю.В. Власенко[1]*

Резюме. В ходе определения пространства разработки лекарственного препарата, была создана область решений, позволяющая обособить рассматриваемый вид работ от операционной деятельности в целях достижения поставленных задач в регламентированные сроки. Представленный в данной статье подход к анализу и имплементации процессов (как разработки, так и жизненного цикла продукта в целом) отличается большой глубиной вовлеченности заинтересованных лиц и результативностью.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, фармацевтическая субстанция, амоксициллин, клавулановая кислота, система качества.

PROJECT-ORIENTED APPROACH TO FINISHED PHARMA PROD-UCT DEVELOPMENT IN THE CONTEXT OF GENERIC POLYCOMPONENT DRUG CONTAINING AMOXYCILLIN AND CLAVULANIC ACID

Yu.V. Vlasenko[1]*

Abstract. During steps of drug development area determination the decision area was framed providing isolation observed work activities from operating activities in order to set task achievement in specified time. Represented in the present paper approach to process analysis and implementation (including product development and lifecycle) characterized high level of concerned person involvement and high efficiency.

Keywords: pharmaceutical development, pharmaceutical substance, amoxicillin, clavulanic acid, quality system.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из приоритетных задач в области здравоохранения является обеспечение качества лекарственных средств, находящихся в обращении. При этом уровень требований, предъявляемый к лекарственным средствам, определяет уровень безопасности их применения. В свою очередь, определение основных принципов обеспечения качества имеет первостепенное значение в организации производства лекарственных средств. Надлежащее функционирование системы качества производителя, основывающееся на многоступенчатой иерархии документации, является обязательным требованием, на котором акцентируется внимание регуляторных органов, регламентирующих деятельность фармацевтических предприятий.

Однако стоит особенно отметить роль фармацевтической разработки как основополагающего элемента, определяющего качество лекарственного препарата. Через определение целевого профиля продукта, включающего в себя как задаваемые параметры качества и безопасности, так и стратегию управления рисками, возможно создание уникальной методологии, направленной на реализацию задач, поставленных разработчикам, с применением оптимального количества ресурсов.

Учитывая уровень и темп развития фармацевтического рынка, стремление к диверсификации производства при одновременной сегментации отрасли в целом, построение системы, позволяющей разрабатывать конкурентоспособный продукт, отвечающий обозначенным требованиям, в ограниченные сроки, является важным аспектом в данной сфере. При этом использование передовых мировых практик позволяет определить наилучший путь реализации поставленных задач.

ПУБЛИКУЕТСЯ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

При построении собственной системы фармацевтической разработки мы руководствовались мировым опытом, руководящими указаниями (ICH, FDA, отраслевыми стандартами), а также актуальными регуляторными требованиями [1]. Агрегирование этих знаний позволило определить основные фазы проекта, а также построить взаимосвязи подзадач, одной из основных характеристик которых является оптимизация ресурсов: материальных, человеческих, временных.

Краеугольным камнем в фармацевтической разработке, как и в последующем производстве лекарственных препаратов, является функционирование системы качества. При этом одним из основополагающих документов в нашей компании является Стандарт предприятия «Разработка лекарственного препарата», описывающий этапы, порядок действий при разработке, задействованный персонал, требования к отчетности. Определенная структура декомпозиции работ, основанная на полученном опыте, является наглядной и, что немаловажно, включает в себя сведения об установленных типовых нормативах трудовых и временных ресурсов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЕКТА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ

ГОСТ Р ИСО 21500-2014 «Руководство по проектному менеджменту» (идентичен международному стандарту ISO 21500:2012 «Guidance on project management») определяет проект как уникальный набор процессов, состоящих из координируемых и контролируемых работ, регламентированных временными рамками, осуществляемых для достижения целей, которые требуют получения определенных результатов с заданными характеристиками [2]. Проект имеет определенное начало и окончание, может делиться на фазы, реализуется в определенной среде, его процессы взаимосвязаны.

Рассмотрим фармацевтическую разработку (ФР) в терминах проектной деятельности:

1. ФР представляет собой деятельность, осуществляемую в среде отрасли.
2. ФР разделена на процессы, группы работ.
3. Выполняемые работы имеют временные характеристики.
4. Целесообразно осуществлять их контроль и координацию работ ФР (в т.ч. для своевременного реагирования в случае возникновения рисков).
5. Целью ФР является получение выгоды от внедрения нового продукта.
6. Результат ФР – получение формуляции качественного и безопасного лекарственного препарата.
7. Началом ФР является принятое решение о необходимости разработки уникального продукта, окончанием – его передача в серийный выпуск.

Таким образом показано, что фармацевтическая разработка продукта по сути своей действительно является проектом. При этом мировой опыт развития бизнеса свидетельствует, что проектная деятельность является самой эффективной и детерминированной, и именно эти аспекты стали ключевыми в определении нашего подхода.

ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ПРОЕКТНОГО ПОДХОДА

Типовая блок-схема проекта приведена на рисунке 1. Рассмотрим подробнее ее основные составляющие.

Этап 1. Инициация

Работа над проектом начинается с его инициации, включающей в себя обозначение области работ (молекула, нозология, лекарственная форма, степень модификации), проектных ограничений и назначение менеджера проекта с одновременным определением границ его полномочий. Менеджером проекта (МП) назначается сотрудник, имеющий достаточную компетенцию (техническую, поведенческую, контекстную) для реализации проекта и обеспечения его надлежащего руководства, осознающий сферу своей ответственности. Основными функциями МП являются: идентификация возможностей, определение стратегии, бюджета, проектной команды (на начальной стадии проекта), координация и контроль работ (на протяжении всего процесса), оценка рисков и принятие решений (в критических точках). В случае работ, осуществляемых по контракту, МП является основным связующим звеном с заказчиком.

Первоочередным для МП является создание предварительного технического задания, включающего в себя основные сведения о предмете разработки.

Этап 2. Проработка (включая планирование)

Оценка возможностей (в том числе наличия ресурсов) осуществляется МП на стадии проработки. Этап, по своей сути, предназначен для уточнения целесообразности разработки путем агрегирования и

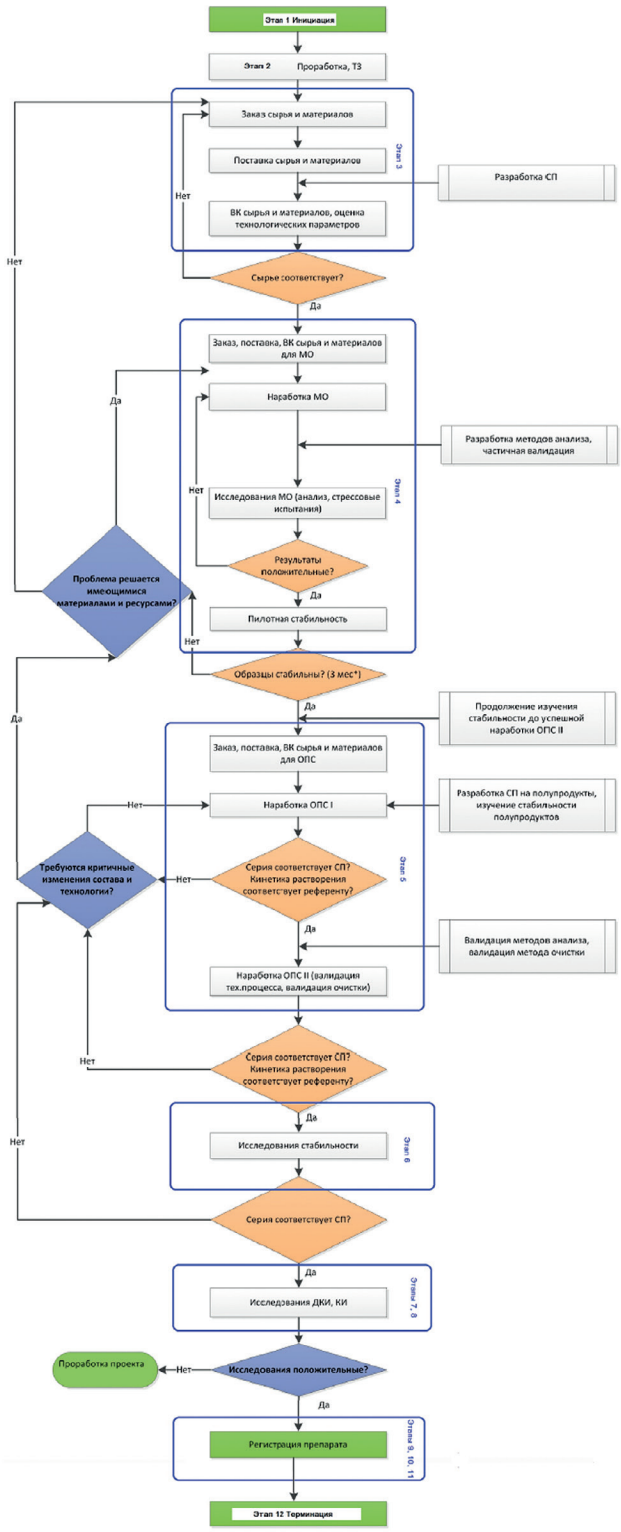

Рисунок 1. Блок-схема проекта

анализа данных о патентном статусе предполагаемого продукта, его рынке, а также осуществимости проекта. Для фармацевтических продуктов базовыми ограничениями являются технологические (оборудование, процессы) и аналитические (специфические реактивы, приборы) возможности, сырьевая база (фармацевтическая субстанция, вспомогательные вещества, упаковочные и другие материалы), наличие животных моделей для проведения необходимого объема доклинических исследований, определенных регуляторной базой, и, конечно же, финансовое обеспечение.

Информация для заключения может быть получена из открытых источников, на основании имеющегося опыта разработчиков, от заказчика (в случае контрактной разработки). Вне зависимости от пути поступления такой информации, она проходит через призму критического и максимально объективного видения.

На основании проработки формируются выходные данные этапа: устав проекта, содержащий, кроме прочего, уточненное техническое задание на разработку, календарный план и бюджет. Календарный план подробно описывает последовательность подзадач, необходимых для достижения конечных целей, с распределением ресурсов, процентом их загрузки и таймингом. Бюджет включает в себя условно постоянные величины, например, амортизацию оборудования, расходы на энергообеспечение, фонд оплаты труда (рассчитывается по загрузке человеческих ресурсов), а также затраты на закупку сырья, материалов, реактивов, комплектующих, оборудования, приборов и их обслуживание, услуги сторонних организаций.

По результатам проработки происходит утверждение проекта или его отклонение в случае несоответствия параметров разработки принятым ограничениям (временным, финансовым и т.п.).

Дальнейшие работы происходят в фазе исполнения (implementing) и контроля (controlling) проекта.

Этап 3. Поиск, выбор и закупка сырья и материалов

На следующем этапе выполняются работы по закупке сырья и оборудования, расширению и модернизации материально-технической базы.

В общем случае, действия в рамках фармацевтической разработки целесообразно осуществлять после получения одобрения проекта. Однако при необходимости оптимизации времени процесса, в случае наличия большой доли уверенности в реализации проекта (по результатам оценки рисков менеджером), параллельно с этапом проработки, могут быть предприняты действия по заказу и поставке сырья, реактивов и проч. в количестве, необходимом для дальнейших этапов проекта. Зачастую подобное решение значительно сужает временные рамки проекта, так

как сроки поставок для некоторых видов материалов могут быть достаточно длительными.

Качество готового лекарственного средства во многом определяется качеством фармацевтической субстанции (ФС). Поэтому особый акцент делается на установление требований к производителю и качеству ФС, а также поиску таковых. Проводится оценка документации и образцов, сопоставление спецификаций мировых фармакопей и конкретных производителей, принимается во внимание стоимость, а также сроки и условия поставок.

Этап 4. Лабораторная разработка

В своей работе мы используем знания об особенностях сырья и режимов производственного процесса для обеспечения целевого качества лекарственного препарата. На основании первичных данных проработки технологии (Этап 2), включающих в себя изучение свойств ФС, прогнозирование состава, оценку рисков (в некоторых случаях проводятся не только теоретические работы, но и прикладные исследования), производится отработка состава на модельных образцах (МО), а также разработка первичных методов анализа. Наработанные МО подвергают процедуре «скрининга», включающей в себя оценку совместимости компонентов препарата между собой, предварительный выбор упаковочных материалов, стрессовые испытания.

Полученная информация по отработке состава является базой для создания раздела «3.2.P.2 Фармацевтическая разработка» (ICH M4Q The common technical document) [3].

На данном этапе, на основании проработки литературных данных и по результатам апробации методов на модельных образцах, оформляется первичный проект фармакопейной статьи предприятия на готовый продукт. Базовые требования к содержанию спецификаций и пределы параметров определяются актуальными регламентирующими и руководящими документами (ГФ XIII [4] и фармакопеи других стран, ICH Q6 [5] и др.).

В большинстве случаев (особенно при использовании дорогостоящих ФС), по мнению разработчиков, целесообразно оценить стабильность выбранного состава до начала масштабных работ, которые требуют значительных расходов на покупку сырья, материалов и оборудования. Для этого предлагается проводить пилотные исследования образцов лекарственного препарата, полученного в лабораторных условиях (на протяжении 1–6 мес., в зависимости от природы ФС, количества знаний о разрабатываемом продукте и его лекарственной формы). В рамках изучения пилотной стабильности делается заключение о целесообразности последующих работ с применением данного состава и предлагаемых видов упаковки. Необходимость таких исследований зачастую определяется рисками получения значений параметров качества опытных и опытно-промышленных серий (в рамках фармацевтической разработки) и промышленных (при последующем коммерческом выпуске), не соответствующих определенной спецификации при хранении, и другими ограничениями проекта (время, затраты, ресурсы).

Этап 5. Масштабирование (и перенос технологии)

Как следует из названия, данная фаза представляет собой эскалацию разработанной на предыдущих стадиях проекта технологии и является необходимой для подтверждения возможности крупномасштабного выпуска продукции. В соответствии с разработанным на предприятии стандартом, масштабирование представляет собой двухшаговый процесс. Предварительно определяются требования к полупродуктам (спецификации, методы анализа), технологическая и аппаратная схема, режимы и объемы загрузки. На первой ступени проводится наработка одной минимальной опытно-промышленной серии. При этом оценивается степень отклонения осуществленного процесса от его теоретического представления, готовится протокол оценки рисков для последующих стадий и промышленного выпуска. На основании доработанных (при необходимости) режимов составляется опытно-промышленный регламент. Образцы из полученной серии подлежат анализу по проекту НД. Для препаратов системного действия также проводится тест (сравнительной) кинетики растворения. В некоторых случаях при несоответствии полученного продукта разработанной спецификации, желаемому профилю высвобождения (профилю растворения референтного препарата) или значительных отклонений от теоретического процесса, целесообразно вернуться на предыдущий этап.

При удовлетворительных результатах наработки, на образцах из полученной серии осуществляется валидация аналитических методов, а также валидация метода очистки. Одновременно разрабатываются протоколы валидации технологического процесса и исследования стабильности (полупродуктов и готового продукта).

Вторым шагом в масштабировании является наработка трех полноразмерных валидационных серий, в которых подтверждается стабильность производственного процесса. При этом осуществляется стандартизация размера серии, производственной рецептуры, критических параметров процесса. Полученные данные составляют основу пускового регламента. По

результатам оценки смывов с технологического оборудования заполняется отчет валидации процесса очистки. На этой же стадии предлагается стратегия контроля качества.

В зависимости от исходных условий проекта, обозначенные выше работы осуществляются на площадке заказчика или на собственных мощностях. При необходимости проводится трансфер, предполагающий оценку производственной системы, подготовку протоколов трансфера с определением ответственности и рисков, перенос аналитических методов, обучение и технологический трансфер.

На данном этапе происходит завершение фармацевтической разработки как таковой, и последующие работы служат для подтверждения эффективности и безопасности разработанного лекарственного препарата [доклинические (Этап 7) и клинические исследования (Этап 8)].

Образцы валидационных серий подлежат обязательному исследованию стабильности по предварительно разработанным протоколам (Этап 6. Изучение стабильности ГЛС и полупродуктов). Наша лаборатория оснащена климатокамерами и помещениями арбитражного хранения, в которых возможно осуществлять хранение исследуемых образцов как при нормальных условиях (для данной климатической зоны 25 °С, 60 % отн.), так и в ускоренных. Дополнительно возможна оценка фотостабильности исследуемых препаратов.

Данные этапов 3–6 используются для подготовки модуля досье по качеству (Этап 9).

Этапы 10 и 11. Регистрация готового лекарственного средства, включение в реестр фармацевтической субстанции

На протяжении регистрационных процессов менеджер проекта контактирует с регуляторными органами (посредством связи через собственный регуляторный отдел или представителя заказчика) в части предоставления образцов продукции для фармацевтической экспертизы и/или пояснений по запросам экспертов.

Этап 12. Терминация проекта

Завершение проекта определяется входными данными и может осуществляться:

– по решению заказчика;

– на усмотрение менеджера (в случае принятия решения о невозможности / отсутствия целесообразности осуществления работ);

– по завершению фармацевтической разработки;

– по факту регистрации нового лекарственного препарата (или внесения изменений в существующий продукт).

По результатам проекта формируется архив проекта, включающий в себя структурированную информацию, объем которой определяется внутренними процедурами и/или запросом заказчика.

ПРИМЕР ДОРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО АМОКСИЦИЛЛИН И КЛАВУЛАНОВУЮ КИСЛОТУ

Комбинированные препараты амоксициллина и клавулановой кислоты действуют бактерицидно, угнетают синтез бактериальной стенки. Амоксициллин эффективен по отношению к бактериям, имеющим к нему чувствительность. За счет включения в препарат ингибитора бета-лактамаз (клавулановой кислоты) средство может назначаться и при инфекциях, резистентных к действию амоксициллина. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз. Препараты амоксициллина/клавулановой кислоты рекомендованы в качестве первой линии терапии заболеваний дыхательных путей.

Известно, что клавулановая кислота (и ее соли) термолабильна (рекомендуемые условия хранения +5±3 °С), чувствительна к воздействию влаги и кислорода воздуха. По этой причине манипуляции с данным видом сырья рекомендуется производить в инертной среде азота, а производственные процессы при низкой относительной влажности воздуха (менее 20% отн.). Препараты, содержащие амоксициллин и клавулановую кислоту, покрывают барьерными пленочными покрытиями, а также предусматривают виды упаковки, обеспечивающие надежную защиту от обозначенных выше факторов внешней среды.

Целью фармацевтической разработки явилось изменение состава и технологии лекарственного препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 250 мг + 125 мг, 500 мг + 125 мг и 875 мг + 125 мг на производственных мощностях заказчика. Причиной необходимости таких работ явился переход от использования готовых премиксов амоксициллина тригидрата и клавуланата калия (в соотношениях 2:1, 4:1 и 7:1, в зависимости от дозировки ГЛС) к раздельным действующим веществам из соображений экономической целесообразности, а также

снижения риска зависимости от единственного поставщика обозначенного выше премикса. Исходная технология получения таблет-смеси включала в себя сухое перемешивание компонентов, получение сухого гранулята (путем компактирования) и его опудривание. При этом риск получения некондиционных таблеток-ядер, обладающих недостаточной механической прочностью, оценивался как значительный. Стоит отметить, что при применении готовых премиксов амоксициллина и клавуланата, данный технологический процесс оказывался оптимальным, в том числе ввиду невозможности применения влажного гранулирования.

На этапе проработки были оценены технологические возможности производителя, сырьевая база и объем работ (детальная оценка аналитической оснащенности не требовалась ввиду текущего коммерческого выпуска продукции). Цех пенициллиновых антибиотиков заказчика, помимо оборудования, использовавшегося в описанной выше технологии, был оснащен оборудованием для осуществления процесса влажного гранулирования. Были уточнены типоразмеры оснасток таблеточного пресса; сделано заключение о необходимости установки систем осушения воздуха в помещениях, в которых проводятся манипуляции с клавулановой кислотой; оценена пожаровзрывобезопасность установки для нанесения пленочного покрытия. Учитывая возможные трудности в решении поставленных задач, предлагалось осуществить этапы разработки 3–6 в полном объеме. В соответствии с регуляторными требованиями на момент проведения работ также предусматривалась необходимость проведения сравнительных доклинических исследований (изменение количественного и/или качественного состава более чем на 5%).

При проработке источников сырья и материалов были выбраны по два перспективных производителя амоксициллина тригидрата и клавулановой кислоты (разбавленной микрокристаллической целлюлозой в соотношении 1:1). Таким образом, предлагалось осуществить разработку состава для каждой из трех дозировок лекарственного препарата для четырех комбинаций фармацевтических субстанций. Задачу в части аналитики упрощало сходство спецификаций соответствующих ФС, однако технологические свойства субстанций амоксициллина различались, что ставило условием разработку такой единой технологии, которая нивелировала бы эти различия.

Учитывая обозначенное выше, в качестве основного варианта была предложена технология, включающая влажное гранулирование амоксициллина с последующей сушкой полученного гранулята (до получения содержания влаги, не превышающего такового в исходном тригидрате) с дальнейшим перемешиванием полученного гранулята с премиксом клавулановой кислоты и опудривающими вспомогательными веществами.

На этапе лабораторной разработки были рассмотрены 2 связующих. Несмотря на удовлетворительные реологические свойства гранулятов, наработанных с применением обоих вспомогательных веществ, по результатам стрессовых исследований было принято решение отказаться от применения одного из них ввиду получения гранул светло-желтого цвета, что могло привести к получению желтых ядер таблеток. Выбранный состав обеспечивал производство прочного гранулята, что является необходимой базой для формирования ядер с надлежащими механическими свойствами. При этом также принималась во внимание необходимость получения профиля высвобождения готового лекарственного препарата, эквивалентного референту.

Процесс масштабирования велся итерационно: были выявлены недостатки разработанной таблетмассы, которые могли приводить к ее зависанию в бункере и затиранию в питателе таблеточного пресса, что служило бы причиной неоднородности получаемой серии. Путем варьирования содержания глидантов был минимизирован риск неравномерного дозирования с одновременной стабилизацией процесса таблетирования. Также экспериментально был выбран режим самого таблет-пресса с целью наработки прочных, гладких таблеток, без расслоений. Режим покрытия таблеток-ядер модификации не требовал.

На образцах из наиболее успешной наработки с окончательным составом были проведены работы по валидации аналитических методов и доклиническим исследованиям.

Результаты валидации технологического процесса трех серий каждой дозировки всех четырех комбинаций, включающих фармацевтические субстанции различных производителей, показали стабильность разработанного процесса и возможность получения качественного продукта, полностью соответствующего параметрам спецификации. Результаты стабильности валидационных серий соответствовали прогнозируемым трендам хранения. Для подтверждения эквивалентности продукта разработанного состава референтному препарату были проведены сравнительные исследования кинетики растворения *in vitro* при pH 1,2, 4,5 и 6,8. В модельной среде «раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2» происходило быстрое разложение клавулановой кислоты и постепенное разложение амоксициллина. Поэтому статистическая оценка результатов не проводилась. Степень высвобождения действующих веществ в средах pH 4,5 и 6,8 из исследуемых препаратов составила более 85% за 15 мин. Полученные результаты подтвер-

дили эквивалентность сравниваемых препаратов без дополнительной математической оценки. Разработку признали успешной.

По завершению описанных выше работ был сформирован архив проекта и пакет документов на внесение изменений в досье лекарственного препарата в соответствии с актуальными регуляторными требованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построение системы качества процесса фармацевтической разработки и определение основных вех позволило создать типовой регламент осуществления работ, специфичных при создании новой формуляции, состоящий из максимально унифицированных блоков. Несмотря на наличие рисков и ограничений в любом проекте, рассмотренный подход предлагает широкий простор для вариаций процесса при его одновременной детерминированности в части затрат ресурсов. Представленное выше, дает возможность менеджеру планировать и осуществлять несколько проектов в одной временной области, без создания «узких мест». При этом члены проектной команды осознают свое положение и назначение, четкая детерминация выходных данных не предполагает двусмысленных толкований и подразумевает получение результата, что придает дополнительную мотивацию персоналу и делает работу эффективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств».
2. ГОСТ Р ИСО 21500-2014. Руководство по проектному менеджменту. – М.: Стандартинформ, 2015.
3. ICH M4Q. The common technical document / International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2002.
4. ICH Q6. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 1999.
5. Государственная Фармакопея Российской Федерации, XIII издание. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015.

Рождение системы

development
Robust systems.
Provided.

www.mc-develop.com

- Локализация и организация контрактного производства твёрдых, мягких и жидких нестерильных лекарственных средств
- Фармацевтическая разработка лекарственных средств
- Разработка дизайна, сопровождение доклинических и клинических исследований
- Формирование досье и регистрация лекарственных средств «под ключ»

МК ДЕВЕЛОПМЕНТ
+7 495 269 00 16