

## 5.15. ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

*Ця загальна стаття та відповідні розділи монографій, що стосуються характеристик, пов'язаних із функціональним призначенням (FRCs — *Functionality related characteristics*) допоміжних речовин, не є обов'язковими і наводяться для інформації та як рекомендація.*

### ВСТУП

Допоміжні речовини, для яких заздалегідь проведено оцінювання їх безпечності, вводять до складу фармацевтичних препаратів з метою надання їм необхідних функціональних властивостей. Певна цільова функція допоміжної речовини забезпечує необхідні фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості фармацевтичного препарату.

Функціональні можливості допоміжної речовини визначаються її фізичними і хімічними показниками і, в деяких випадках, також вмістом у ній побічних продуктів або добавок, використовуваних для покращення передбачуваного функціонального призначення. Крім того, функціональність може залежати від складних взаємодій між компонентами, що входять до складу препарату, і взаємодій, обумовлених технологічним процесом. Тому функціональність допоміжної речовини може бути оцінена тільки з урахуванням конкретного складу лікарського засобу і конкретного виробничого процесу, часто з використанням ряду аналітичних методів.

Фармацевтична розробка має бути науково-обґрунтованою та забезпечувати якість лікарського засобу. Це відзначено у поточному виданні керівництва Q8 Міжнародної конференції з гармонізації «Фармацевтична розробка» (ICH Q8 Pharmaceutical Development). Її метою є надання обґрунтовання для дозованої форми, що обирається, якісного та кількісного складу лікарського засобу, процесу виробництва, критичних показників якості (CQAs — *critical quality attributes*) складових компонентів та лікарського засобу та критичних параметрів процесу (CPPs — *critical process parameters*). Концепція якості, яка вбудована у розробку (QbD — *quality by design*), що описана у керівництві ICH Q8, потребує всебічного розуміння хімічної та фізичної природи індивідуальних активних субстанцій та допоміжних речовин і шляхів взаємодії їх показників у складі препарату та у процесі виробництва. Фармацевтична розробка включає визначення показників якості допоміжних речовин, що є критичними.

Критичні показники якості — фізичні, хімічні, біологічні або мікробіологічні властивості або характеристики, що для забезпечення належної якості лікарського засобу мають знаходитись у прийнятних межах.▲

Монографії Фармакопеї на допоміжні речовини розробляються з метою забезпечення прийнятної якості допоміжних речовин для споживачів. В окремих монографіях і в загальній монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування» надається інформація про властивості допоміжних речовин, а також вимоги щодо ідентифікації, хімічної і мікробіологічної чистоти і фізичних характеристик, пов'язаних із хімічною структурою, наприклад оптичне обертання.

Певні показники допоміжних речовин, такі як розмір частинок допоміжної речовини, призначеної для твердої лікарської форми, або молекулярна маса полімерного матеріалу, використовуваного як загусник, разом можуть стосуватися функціонального призначення в загальному сенсі. Ці показники мають назву «характеристики, пов'язані з функціональним призначенням» (FRCs). Якщо під час фармацевтичної розробки певного продукту визначається наявність однієї або більше критичних FRCs, вони вважаються критичними показниками якості (CQAs) та мають контролюватися відповідно.▲

Розуміння FRCs може сприяти застосуванню процесно-аналітичної технології (PAT).

FRCs включають у монографії на допоміжні речовини для допомоги виробникам допоміжних речовин і користувачам у розробці специфікацій, заснованих на стандартних аналітичних методах. Надання такої інформації забезпечує загальний підхід та сприяє постачанню допоміжних речовин із заданими властивостями. FRCs можуть бути наведені, наприклад, у сертифікаті аналізу виробником допоміжної речовини з посиланням на монографію Фармакопеї, зазначаючи тим самим, який метод використовується для визначення конкретної характеристики. В окремих монографіях у розділі, що стосується FRCs, розглядаються FRCs, про які відомо, що вони впливають на функціональні властивості допоміжної речовини у зазначених сферах застосування. Наведений перелік FRCs і сфери застосування не є вичерпними, оскільки багато допоміжних речовин застосовується в декількох галузях і, крім того, постійно освоюються нові сфери їх застосування.

### РЕГУЛЯТОРНІ ПОЛОЖЕННЯ

Відповідно до діючих регуляторних положень, наприклад керівництва ICH Q8, у заявці на отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб слід обговорити вибір допоміжних речовин і їх концентрації, а також показники допоміжних

речовин, що можуть впливати на якість лікарського засобу ▲ або технологічність, яка пов'язана з відповідною функцією кожної допоміжної речовини. Також має бути підтверджена функціональна придатність допоміжної речовини протягом заявленого терміну придатності лікарської форми. Інформація про функціональні властивості допоміжної речовини може бути використана як для обґрунтування вибору, так і для визначення показників якості допоміжної речовини.

■

▼ Під час фармацевтичної розробки визначаються показники, які є критичними для процесу виробництва і якості лікарського засобу. Після визначення критичних показників ▲ допоміжних речовин у процесі фармацевтичної розробки може бути встановлений, переважно з використанням підходу оцінювання ризику, діапазон допустимих значень критичних показників речовини з урахуванням варіювання як фізичних, так і хімічних властивостей. Відповідні FRCs допоміжних речовин можуть не контролюватися виробником допоміжних речовин і ▼ тому можуть варіюватися ▲. Отже, доцільною є розробка робасного технологічного процесу виготовлення лікарського засобу, що обмежує вплив нормальної варіативності допоміжних речовин.

Вивчення класифікації за фізичними і хімічними властивостями та, якщо доречно, встановлення вимог до критичних ▼ показників і, отже, до FRCs ▲ є частиною фармацевтичної розробки, незважаючи на необов'язковий характер FRCs. Таке ▼ вивчення має відбуватися з урахуванням вимог регуляторних положень до фармацевтичної розробки, і критерії прийнятності мають бути засновані на розумінні того, який ступінь варіювання критичних FRCs може вплинути на якість лікарського засобу. Прийнятний інтервал FRCs може бути встановлений в межах проектного простору. Проектний простір може бути охарактеризований як ділянка, в якій показники складових компонентів і параметрів процесу можуть змінюватися без впливу на якість лікарського засобу. ▲

## КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА ФІЗИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Допоміжні речовини, що є подрібненими твердими частинками можуть мати різну кваліфікацію, залежно від їх фізичних властивостей, наприклад виходячи з гранулометричного складу, який зазвичай контролюється постачальником допоміжної речовини. Проте на FRCs цих допоміжних речовин може впливати широкий спектр властивостей, обумовлених твердим станом речовини, а також властивостями твердої речовини в подрібненому вигляді, які можуть не контролюватися постачальником допоміжної речовини.

Характеристиками подрібнених твердих речовин є, зокрема, гранулометричний склад, питома площа поверхні, насипна густина, текучість, змочуваність і вологосорбційна здатність. Залежно від розмірів частинок твердих речовин гранулометричний склад може бути визначений ситовим аналізом (див. 2.9.38) або інструментальними методами, наприклад описаними в (2.9.31). Загальний метод (див. 2.9.26) заснований на методі Брунауера, Еммета і Теллера (БЕТ). Методи, що характеризують текучість і насипну густину порошків, описані у (2.9.36) і (2.9.34). Властивості речовини в твердому стані впливають на змочуваність (див. 2.9.45) і твердофазні взаємодії «вода – подрібнена тверда речовина» (див. 2.9.39).

Прикладами властивостей речовини в твердому стані, які враховуються під час розробки твердих дозованих форм, є поліморфізм, псевдополіморфізм, кристалічність і густина. Методи їх вивчення наведені у загальних статтях (5.9), (5.16), (2.2.42).

## КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА ХІМІЧНИМ СКЛАДОМ

Допоміжні речовини, що можуть мати різну класифікацію за хімічним складом, є речовинами природного, напівсинтетичного або синтетичного походження. В індивідуальних монографіях зазвичай контролюється хімічний склад допоміжних речовин, які складаються з суміші споріднених сполук, наприклад суміш жирних кислот у рослинних оліях або поверхнево-активні речовини. У Фармакопею також включені індивідуальні монографії, що описують певну групу полімерних матеріалів, які можуть відрізнитися за складом, тобто за структурою основного ланцюга монополімерів, групи монополімерів та кополімерів, за ступенем полімеризації, молекулярною масою й масовим розподілом, за ступенем заміщення і в деяких випадках навіть за різними замісниками в основному ланцюзі полімеру. Проте такі зміни можуть значно впливати на функціональність допоміжної речовини і мають досліджуватися в процесі фармацевтичної розробки переважно з метою встановлення інтервалу прийнятних значень для кожного ▼ показника, що є критичним для виробничого процесу і якості лікарського засобу. ▲

## РОЗДІЛ МОНОГРАФІЙ «ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ»

Монографії на допоміжні речовини можуть включати розділ під назвою «Характеристики, пов'язані з функціональним призначенням». Цей розділ містить інформацію для споживача і не є обов'язковою частиною монографії. У розділі наводиться інформація про характеристики, що відомі як важливі

для певного застосування допоміжної речовини. Зазначають сферу застосування, для якої характеристика значуща. Для інших сфер застосування ця характеристика може не мати великого значення. З цієї причини розділ не повинен розглядатися просто як додаток до монографії. Відповідальність за рішення про те, в який спосіб використовуватиметься інформація про FRCs у виробничому процесі з урахуванням сфери застосування допоміжної речовини і даних фармацевтичної розробки, лягає на виробника лікарського засобу.

Інформація про FRCs може бути представлена різними способами:

- найменування FRCs;
- найменування FRCs і рекомендований метод її визначення з посиланням, де це можливо, на загальну статтю Фармакопеї;
- найменування FRCs і рекомендований метод її визначення, а також характерні критерії прийнятності, які можуть бути виражені у вигляді допустимих відхилень від номінального значення.

Для певної характеристики в монографії може бути зазначена обов'язкова вимога. Якщо ця характеристика є важливою у певних сферах застосування, у розділі монографії «Характеристики, пов'язані з функціональним призначенням» дається посилання на цю характеристику, щоб виробник лікарського засобу міг вибрати для включення в специфікацію клас (марку) допоміжної речовини, яка застосовуватиметься в конкретному фармацевтичному препараті.

Призначення розділу FRCs — відобразити найактуальнішу інформацію, пов'язану з основними сферами використання допоміжної речовини. Зважаючи на багатоцільове застосування деяких допоміжних речовин і постійне розширення сфери застосування у зв'язку з появою нових напрямів застосування, розділ FRCs може не містити вичерпної інформації. До того ж методи, наведені для визначення конкретних характеристик, мають рекомендаційний характер, тому не виключається використання інших методів.

## ФАРМАКОПЕЙНА ГАРМОНІЗАЦІЯ

Деякі монографії на допоміжні речовини мають включати вимоги, гармонізовані з вимогами таких фармакопей, як Європейська Фармакопея, Фармакопея Японії і Фармакопея США (див. загальну статтю *Ph.Eur. Pharmacopoeial harmonization (5.8)*). Введення розділу FRCs у монографії Європейської Фармакопеї означає, що текст гармонізованих монографій відрізняється. Випробування фізичних і хімічних показників, які в Європейській Фармакопеї розглядаються як характеристики, що впливають як на показники якості, так і на функціональні властивості лікарського засобу, у двох

інших фармакопеях включені тільки в основну частину монографії. Різний формат не впливає на опис характеристик допоміжної речовини для виробника лікарського засобу. У діючому регуляторному керівництві рекомендується проводити ідентифікацію і специфікацію тільки таких критичних показників, які впливають на технологічний процес і якість лікарського засобу. Різні законодавчі норми, використовувані під час розробки 3 фармакопей, допускають різні формати монографій, не торкаючись водночас статусу міжнародної гармонізації.

## ГЛОСАРІЙ

**Критична характеристика** або **критичний показник якості (CQA)** — фізична, хімічна, біологічна або мікробіологічна властивість або характеристика, що має знаходитись у прийнятних межах або у прийнятному інтервалі або розподілі для забезпечення належної якості продукту.

**Критичний параметр процесу (CPP)** — параметр процесу, варіабельність якого має вплив на критичний показник якості процесу і тому має відслідковуватися або контролюватися для забезпечення необхідної якості процесу виробництва.

**Проектний простір** — багатовимірна комбінація і взаємодія вхідних змінних (наприклад, показників речовини) і параметрів процесу, які забезпечують гарантію якості.

**Характеристика, пов'язана з функціональним призначенням допоміжної речовини (FRC)** — контрольована фізична або хімічна характеристика допоміжної речовини, яка впливає на її функціональність.

**Процесно-аналітична технологія (PAT)** — система проектування, аналізу і контролю виробництва шляхом виконання періодичних вимірювань (наприклад, під час технологічного процесу) критичних характеристик якості і функціональності сировинних і виробничих матеріалів, а також технологічних процесів з метою забезпечення необхідної якості кінцевого продукту.

**Якість, вбудована у розробку (QbD)** — системний підхід до розробки, що починається з визначення заздалегідь встановлених вимог і звертає особливу увагу на розуміння продукту та процесу, а також контролювання процесу, спираючись на наукові знання та систему управління ризиками щодо якості.