

**АНАЛІЗ ВИМОГ ДО СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ЗА СТАНДАРТОМ NSF/IPEC/ANSI 363-2016 З МЕТОЮ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН**

В статті розглядаються вимоги нового стандарту NSF/IPEC/ANSI 363-2016 «Належна практика організації виробництва і контролю якості лікарських допоміжних речовин» до системи управління якістю з метою гарантування якості фармацевтичних допоміжних речовин.

**Ключові слова:** ексципієнт, забезпечення якості, система управління якістю, належна виробнича практика (GMP).

**Постановка проблеми.** Фармацевтичні засоби є специфічним продуктом виробництва, їх якість споживач не може оцінити самостійно. Тому гарантування ефективності, безпечності та якості фармацевтичних засобів є одною з основних та важливих задач держави в галузі охорони здоров'я населення. Важливою складовою фармацевтичних засобів є допоміжні речовини.

Однією з вимог Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) та Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) до складу фармацевтичного препарату є функціональна обґрунтованість застосування допоміжних речовин.

Вивчення якості допоміжних речовин та їх стандартизація є актуальною проблемою фармацевтичної науки на сучасному етапі її розвитку.

До допоміжних відносяться різні класи речовин, загальним для яких є забезпечення певних технологічних функцій при виготовленні лікарських засобів. Емпіричний підхід, який використовується для характеристики технологічних функцій допоміжних речовин, призвів до того, що в різних країнах використовувалися різні терміни для позначення однієї й тієї ж функції і, навпаки, один термін застосовувався для позначення різних механізмів дії речовин. Відсутність систематизації вищевказаних функцій була суттєвою перешкодою в обґрунтуванні застосування допоміжних речовин у складі лікарських засобів.

Довгий час допоміжні речовини вважалися безпечними. Однак, в науковій літературі з'явилися публікації, які змусили переглянути їх роль в забезпеченні безпеки та ефективності лікарських засобів.

В даний час в світі при виробництві лікарських засобів використовується більше 500 найменувань допоміжних речовин і ще більше їх сумішей. Більша частина з них включена в національні та міжнародні фармакопеї та довідники. Також розроблені національні та міжнародні керівництва з регулювання виробництва,

дистрибуції та якості допоміжних речовин на фармацевтичних ринках зарубіжних країн.

Міжнародні фармацевтичні організації (ICH, FDA, IPEC) запропонували віднести допоміжні речовини поряд з фармацевтичними субстанціями до особливої градації речовин «для фармацевтичного застосування» і здійснювати контроль їх якості за відповідними фармакопейними статтями. В даний час між провідними фармакопеями здійснюється гармонізація вимог до якості допоміжних речовин на підставі відповідних технічних регламентів [1].

Окрему проблему представляє стандартизація допоміжних речовин функціональної групи наноматеріалів, які використовуються в такому перспективному напрямку, як адресна доставка лікарських засобів. Перш за все це пов'язано з відсутністю єдиної міжнародної номенклатури, а також обмеженими даними про їх біологічну дію.

**Мета статті:** провести аналіз вимог щодо системи управління якістю стандарту NSF/IPEC/ANSI 363-2016 «Належна практика організації виробництва і контролю якості лікарських допоміжних речовин», який гарантує якість фармацевтичних ексципієнтів.

**Виклад основного матеріалу.** Допоміжні речовини доповнюють діючі речовини, що володіють фармакологічною активністю в складі лікарських засобів або проліків.

На стадії вибору допоміжних речовин, таких як розріджувачі або наповнювачі, сполучні речовини, розпушувачі, змашувальні речовини, барвники і консерванти, можуть бути визначені фізичні і хімічні властивості кінцевого продукту [2].

Наприклад, якщо при виборі розріджувачів фахівці не проявляли належну уважність, кінцевий продукт може виявитися нестабільним. У подібній ситуації також можуть виникнути проблеми при організації масового виробництва. Крім того, помилки при реєстрації ексципієнтів можуть зробити фармацевтичні продукти шкідливими при їх використанні за призначенням.

Щоб допомогти всім зацікавленим сторонам при усуненні подібних проблем, був створений добровільний стандарт на основі консенсусу під назвою NSF/IPEC/ANSI 363-2016 «Належна практика організації виробництва і контролю якості лікарських ексципієнтів». Над документом працювали фахівці організації NSF International, Міжнародної ради виробників, розподільників і споживачів фармацевтичних ексципієнтів (International Pharmaceutical Excipients Council; IPEC), а також Американського національного інституту стандартів (American National Standards Institute; ANSI).

Як випливає з його назви, в тексті стандарту NSF/IPEC/ANSI 363-2016 визначається належна практика організації виробництва фармацевтичних ексципієнтів. Він може застосовуватися до всіх комерційно доступних ексципієнтів, призначених для застосування в лікарських продуктах. Принципи, викладені в цьому стандарті, спрямовані на досягнення трьох основних цілей:

- забезпечення реалізації корисних властивостей того чи іншого ексципієнта;
- створення та підтримка працездатності системи контролю якості наповнювачів;
- стимулювання постійного поліпшення ексципієнтів.

Виконання цих трьох цілей приведе до задоволення вимог і виконання очікувань клієнтів фармацевтичних компаній і регулюючих органів.

Автори стандарту NSF/IPEC/ANSI 363-2016 підкреслюють, що гарантувати стабільно високу якість фармацевтичних ексципієнтів шляхом одного лише їх тестування не представляється можливим. Замість цього виробники ексципієнтів повинні використовувати належну систему управління якістю продукції і практику організації виробництва.

Мета стандарту NSF/IPEC/ANSI 363 – служити в якості інструменту оцінки для проведення аналізу фармацевтичних допоміжних речовин. Сертифікація за цим стандартом служить засобом зв'язку між виробниками допоміжних речовин та готовою продукцією, фармацевтичними регуляторами, аптечними організаціями, та споживачами [3].

Цей стандарт забезпечує визначення того, що фармацевтичний ексципієнт знаходиться в межах специфікації заявленої виробником, якісно або кількісно, і що він не містить конкретний перелік забруднюючих речовин.

Принципи, викладені в цьому стандарті забезпечують всеосяжну основу для управління якістю.

Реалізація цих принципів повинна призводити до досягнення трьох основних цілей:

- а) домогтися реалізації ексципієнту – органі-

зація повинна впровадити та підтримувати систему, забезпечувати якість допоміжних речовин необхідну для задоволення вимог і очікувань клієнтів, фармацевтичних користувачів і регулюючих органів;

- б) встановлювати і підтримувати стан контролю – організація повинна забезпечити виробництво і поставку допоміжних речовин відповідно до вимог цього стандарту, таким чином надаючи клієнтам з деяким забезпеченням продовження придатності і надійності поставок;

- в) сприяти безперервному вдосконаленню – організація повинна збирати об'єктивні свідчення, постійно розвивати і вдосконалювати застосування цих принципів системи менеджменту якості.

Стандарт NSF/IPEC/ANSI 363-2016 призначений для визначення належної виробничої практики (GMP) для виробництва допоміжних речовин. Він встановлює мінімальні вимоги до GMP, застосовні до всіх комерційно доступних допоміжних речовин.

Цей стандарт включає в себе мінімальні вимоги до системи управління якістю для ексципієнтів, спираючись на принципи GMP і систем якості інших відповідних стандартів.

Наповнювачі впливають на зовнішній вигляд, стабільність і доставку лікарських засобів і мають важливе значення для забезпечення безпеки, якості і ефективності цих продуктів. Прихильність до допоміжних речовин Good Manufacturing Practices забезпечує гарантію того, що наповнювачі придатні для використання в лікарських препаратах [3].

**Система управління якістю.** Організація повинна документувати та впроваджувати систему управління якістю та GMP для забезпечення якості фармацевтичних допоміжних речовин.

Елементи управління якістю повинні застосовуватися таким чином, щоб це було доцільно і пропорційно кожній із стадій життєвого циклу продукту, враховуючи різні цілі і знання доступні на кожному етапі.

Організація повинна підтримувати і постійно вдосконалювати систему управління якістю і GMP у відповідності до вимог NSF/IPEC/ANSI 363-2016.

При визначенні якості управління процесами організація повинна:

- а) визначити індивідуальні і колективні ролі, обов'язки, повноваження і взаємозв'язки всіх організаційних підрозділів, що відносяться до системи менеджменту якості;

- б) визначити взаємодію процесів з операцією, необхідною для якісної системи управління і впровадження GMP;

- в) визначити критерії та методи, щоб гаран-

тувати, що функціонування і управління цими процесами і GMP є ефективним;

г) забезпечувати наявність відповідних ресурсів, в тому числі наявність інформації, щоб підтримати управління і вимірювання цих процесів;

д) здійснювати моніторинг, де це може бути застосовано, вимірювання і аналіз цих процесів і процедур, щоб отримати їх знання і розуміння;

е) застосовувати дії, засновані на науці і знаннях, отриманих для поліпшення цих процесів і системи управління якістю, зберігаючи при цьому незмінно високу якість допоміжних речовин.

Проектування, організація та документація системи якості повинна бути побудована так, щоб полегшити загальне розуміння і послідовне застосування.

Використання відповідних принципів управління якістю ризиками повинно бути включено в зміни до системи управління якістю. Управління ризиками якості може бути корисним засобом для визначення видів діяльності, операцій і процесів, які становлять небезпеку для послідовної фізичної, хімічної або мікробіологічної якості допоміжної речовини.

До системи управління якістю повинні бути включені такі документи:

а) настанова з якості;

б) цілі у сфері якості;

в) документи і протоколи та будь-які інші документи, необхідні для ефективного планування, функціонування та управління процесами;

г) документальна оцінка ризиків.

Настанова з якості повинна включати в себе:

а) сферу застосування системи управління якістю;

б) посилання для підтримки процедур;

в) опис взаємодії процесів управління якістю;

г) обґрунтування стадії обробки.

Електронна документація повинна відповідати вимогам системи управління документообігом. Якщо електронні підписи використовуються в документах, вони повинні контролюватися, щоб забезпечувати еквівалентну безпеку тій, що задається рукописними підписами.

Організація повинна встановлювати і підтримувати задокументовану методику для ідентифікації, збору, індексації, зберігання, технічного обслуговування, охорони, часу утримання і вилучення записів.

Найвище керівництво повинне створити і підтримувати надійну програму управління змінами за якістю системи управління. Ця програма повинна бути розроблена, щоб гарантувати, що якість допоміжних речовин оцінюється

і підтримується відповідно до принципів управління ризиками.

Найвище керівництво повинне встановити політику в області якості, яка описує загальні наміри і напрямки організації, пов'язані з якістю. Політика в області якості повинна:

а) включати в себе зобов'язання по реалізації GMP, відповідність до чинних нормативних вимог і постійне поліпшення;

б) бути повідомлена і зрозуміла персоналом на всіх рівнях організації;

в) бути розглянутою на певній частоті для постійної придатності.

Найвище керівництво повинне забезпечити встановлення цілей у сфері якості. Організація повинна підтримувати, регулярно переглядати та продемонструвати свою ефективність щодо цілей якості. Цілі в сфері якості повинні бути розгорнуті по всій організації і повинні бути зрозумілими, вимірними, і відповідати політиці з якості.

Блок якості незалежно від виробництва несе відповідальність за відповідність виготовлення допоміжних речовин до вимог NSF/IPEC/ANSI 363-2016, в тому числі, але не обмежуючись:

- затвердженням та оцінкою поточного кваліфікованого статусу постачальників матеріалів, комплектуючих виробів та послуг, які можуть вплинути на якість готового наповнювача;

- затвердження або відхилення сировини, компонентів упаковки, проміжних і закінчених наповнювачів;

- записи забезпечення виробництва перевіряються, щоб підтвердити, що процес залишається в стані контролю всюди, і для виявлення невідповідностей, включаючи помилки в роботі, які вимагають розслідування;

- забезпечення коригувальних та запобіжних дій;

- розгляд пропонованих змін, які мають потенціал для впливу на якість наповнювача;

- затвердження змін, які потенційно можуть вплинути на якість наповнювача до впровадження;

- затвердження або відхилення наповнювача, якщо він виготовлений, оброблений, упакований або проходить під контракт іншої компанії;

- розробка і реалізація програми внутрішнього аудиту;

- забезпечення того, щоб постачальники послуг аутсорсингу погодилися дотримуватися відповідних розділів стандарту NSF/IPEC/ANSI 363-2016.

Організація повинна визначити якість наповнювача, маркування, правові та нормативні вимоги, а також ті, які передбачені замовником. Вимоги, не встановлені замовником, але необ-

хідні для встановленого чи передбаченого використання, коли вони відомі, повинні бути розглянуті.

Система управління якістю ексципієнта організації повинна забезпечити постійні докази того, що процеси здатні послідовно досягти бажаного результату якості, ґрунтуючись на знанні параметрів процесу, атрибутів наповнювачів, а також їх взаємозв'язок [3].

Організація повинна встановити систему для ідентифікації матеріалів, використовуваних у виробництві і упаковці допоміжної речовини і їх статус перевірки.

#### **Висновки**

Таким чином, в статті проведено аналіз вимог щодо системи управління якістю стандарту NSF/IPEC/ANSI 363-2016 «Належна практика організації виробництва і контролю якості лікарських допоміжних речовин», який гарантує якість фармацевтичних ексципієнтів.

Суть цього стандарту полягає в забезпеченні реалізації корисних властивостей того чи іншого ексципієнта, створення та підтримки працездатності системи контролю якості наповнювачів та стимулювання постійного поліпшення ексципієнтів.

**А. А. Габер, к.т.н., Г. В. Грабовский, В. А. Иванов**

### **АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ К СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПО СТАНДАРТУ NSF/IPEC/ANSI 363-2016 С ЦЕЛЮ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

*В статье рассматриваются требования нового стандарта NSF/IPEC/ANSI 363-2016 «Надлежащая практика организации производства и контроля качества лекарственных вспомогательных веществ» к системе управления качеством с целью обеспечения качества фармацевтических вспомогательных веществ.*

**Ключевые слова:** эсципиент, обеспечение качества, система управления качеством, надлежащая производственная практика (GMP).

**A. A. Gaber, PhD, H. V. Grabovsky, V. A. Ivanov**

### **ANALYSIS OF REQUIREMENTS TO THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM ACCORDING TO THE STANDARD NSF/IPEC/ANSI 363-2016 TO CONTROL DRUG QUALITY EXCIPIENTS**

*In the article the requirements of the new standard NSF/IPEC/ANSI 363-2016 «Good practice production and quality control of medical auxiliaries» to the system of quality management to ensure the quality of pharmaceutical excipients are considered.*

**Keywords:** excipient, quality assurance and quality control system, proper, Good Manufacturing Practice (GMP).

#### **Список використаних джерел**

1. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля // Автореф. дис. на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. – М., 2006.

2. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков; Под ред. Т. В. Плетенева. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 384 с.

3. NSF International Standard/American National Standard NSF/IPEC/ANSI 363 - 2016 Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Excipients / Designated as an ANSI Standard July 7, 2016 American National Standards Institute.

*Надійшла до редакції 16.05.2017*

**Рецензент:** д.т.н., проф., Коломієць Л. В., Одеська державна академія технічного регулювання та якості, м. Одеса.