

Редакционная статья / Editorial article

Ежегодная конференция с международным участием «Разработка и регистрация лекарственных средств: применение правил GLP ЕАЭС» состоялась 17 декабря 2021 года

Научно-практическая конференция «Разработка и регистрация лекарственных средств: применение правил GLP ЕАЭС» прошла в онлайн-формате 17 декабря 2021. Организаторами конференции выступили ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» и научно-производственный журнал «Разработка и Регистрация лекарственных средств». Мероприятие было организовано при поддержке коллег из Статэндокс Академии.

Annual Conference with International Participation "Drug Development and Registration: Application of the EAEU GLP Rules" Took Place on December 17, 2021

The scientific and practical conference "Drug development and registration: Application of GLP Rules of the EAEU" was held online on December 17, 2021. The conference was organized by LLC "CPHA" and the research and production journal "Drug development and registration". The event was organized with the support of colleagues from Statandocs Academy.

В рамках конференции были освещены вопросы применения принципов GLP в соответствии с требованиями ЕАЭС при проведении исследований лекарственных средств.

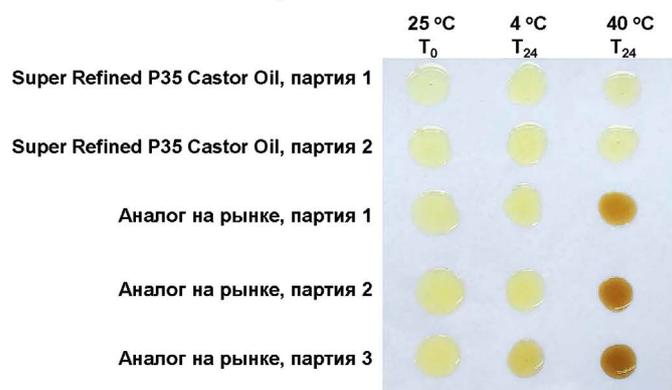
Открывал мероприятие доклад директора научно-производственного журнала «Разработка и регистрация ЛС» **Натальи Вячеславовны Кульджановой**. В рамках своего доклада **Наталья Вячеславовна** поделилась информацией об издании, произошедших переменах, планами развития журнала, а также возможными форматами партнерского взаимодействия с изданием.

Научная программа мероприятия состояла из нескольких секций. В рамках секции «Презентация нового оборудования и готовых решений» **Олеся Ве-**

рещагина (ООО «Крода РУС») рассказала о влиянии качества вспомогательных веществ на профиль растворимости и биоэквивалентность.

В докладе были рассмотрены примеры современных жидких ЛС в капсульной форме, показаны исследования стабильности часто используемых вспомогательных веществ и указаны критические точки контроля качества. Материал доклада особенно актуален компаниям-разработчикам и производителям инновационных ЛС в форме микроэмульсий, а также тем, кто работает со сложными чувствительными и нестабильными АФИ. Было продемонстрировано, что ряд примесей, содержащихся во вспомогательных веществах, провоцирует сшивку желатина и как следствие – несоответствие растворимости капсулы

Визуально видимое разложение – 24 недели



нормам теста на растворение и скорости высвобождения АФИ, а также деградацию самого активного компонента. Как вариант решения описанных проблем предложены Super Refined / суперочищенные вспомогательные вещества.

Антон Екимов (компания Gluvex) в своем докладе познакомил слушателей с полностью автоматической системой растворения SOTAX AT MD и преимуществами автоматического тестирования при исследовании кинетики растворения.



Полностью автоматизированная настольная система растворения AT MD поддерживает проведение теста «Растворение» по методам USP 1 (вращающаяся корзинка), USP 2 (лопастная мешалка) с возможностью задействовать в этом процессе грузила (в т. ч. грузила японского типа) для предотвращения всплывания капсул на поверхность среды растворения. Программное обеспечение SOTAX AT MD полностью соответствует 21 CFR, часть 11.

Почему автоматическое тестирование?

- *Повышение достоверности данных.*
Каждый тест растворения проводится в одинаковых условиях, благодаря точной настройке параметров. Каждый шаг фиксируется в памяти прибора и ПО, исключая ошибки ввода данных. Результаты тестов не зависят от оператора.
- *Повышение продуктивности.*
Автоматическое тестирование растворения повышает продуктивность работы, освобождая больше времени для разработки метода, валидации процесса, проверки данных и поверки оборудования. Результат: сокращение циклов обработки и выполнение большего объема работы с помощью имеющихся в распоряжении заказчика ресурсов.

- *Сокращение временного цикла.*
Применение лабораторной автоматизации помогает многим компаниям оставаться конкурентоспособными. С помощью автоматизации как R&D отделы, так и отделы контроля качества, некоторых компаний организуют непрерывный процесс, что позволяет сократить срок вывода нового продукта на рынок.
- *Сокращение количества ошибочных результатов.*
Автоматическое тестирование растворения минимизирует влияние человеческого фактора и упрощает процедуру исследования.

Михаил Чистяков (специалист по оборудованию Oxford Instruments, ООО «АВРОРА») поделился опытом применения настольного широкополосного ЯМР-спектрометра X-Pulse в фармацевтической практике.



Явление ядерного магнитного резонанса (ЯМР) связано с наличием у ядер определенных изотопов элементов не нулевого магнитного момента, в связи с чем, при попадании во внешнее постоянное магнитное поле происходит дискриминация ядер изотопа по дискретным энергетическим состояниям, между которыми возможен переход посредством поглощения электромагнитного импульса. С момента открытия явления ЯМР прошло уже более 70 лет. За это время из простого явления ЯМР превратился в мощный физико-химический метод анализа, который применяется во многих областях промышленности, в том числе и фармацевтике, где существуют отдельные фармацевтические статьи ОФС.1.2.1.1.0007.15 и ОФС.1.7.2.0014.15, в которых метод ЯМР рекомендован для установления подлинности, идентификации и количественного определения действующего вещества, посторонних примесей и остаточных органических растворителей. Первые ЯМР-спектрометры были оснащены постоянными магнитами от 40 до 90 МГц. В современной практике используются преимущественно приборы со сверхпроводящими магнитами от

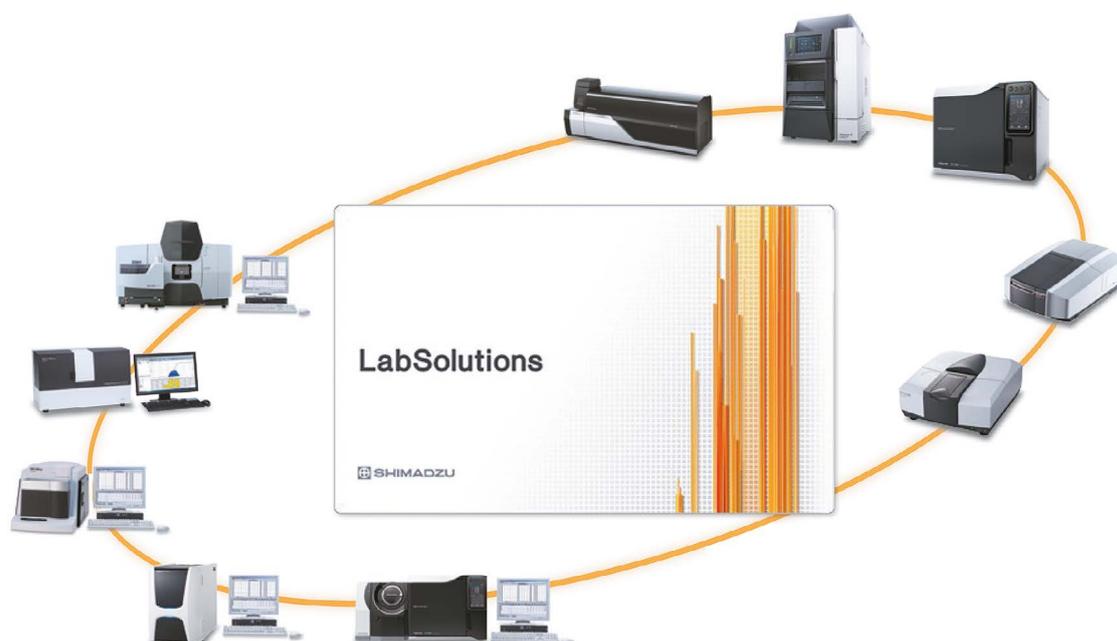
400 до 1000 МГц, что позволяет достигать высокого разрешения и чувствительности, и значительно расширяет возможности метода. Использование современных систем требует высоких затрат на обслуживание и специалистов высокой квалификации, что порой просто не доступно для обыкновенной синтетической лаборатории. С начала XXI века бурно развивается направление настольных компактных ЯМР-спектрометров с постоянными редкоземельными магнитами, не требующими криогенного охлаждения и высокой подготовки специалистов для работы и обслуживания. Наблюдается своего рода «ренессанс» в ЯМР-спектроскопии. ЯМР-спектрометры стали таким же доступным оборудованием, как обычные ИК-спектрометры, однако они могли проводить эксперименты не более, чем на 3-х ядрах. В 2019 году компанией Oxford Instruments был анонсирован первый в мире широкополосный многоядерный настольный ЯМР-спектрометр X-Pulse. Спектрометр является трехканальным. Один канал для лок-сигнала, настроенный на частоту дейтерия, второй – для сигналов протона и фтора, третий – для других ядер, часто называемых X-ядрами. X-канал может анализировать ядра с частотой Лармора от 11 до 25 МГц при напряженности поля 1,4 Тл. Таким образом, один настольный прибор позволяет проводить ЯМР-эксперименты на ядрах: ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P , ^{11}B , ^{29}Si , ^7Li , ^{23}Na , ^{59}Co , ^{27}Al , что существенно расширяет аналитические возможности для пользователя. Часто бывают задачи, где для идентификации или расшифровки структуры молекул недостаточно спектров только лишь на ядрах ^1H и ^{13}C , а гораздо больше информации можно получить в результате экспериментов на других ядрах. Прибор обладает

высокой долговременной стабильностью, хорошим разрешением и чувствительностью. Имеет необходимые предустановленные импульсные последовательности для проведения одномерных и двумерных экспериментов на всех доступных ядрах. Пользователь может также самостоятельно создавать собственные последовательности и эксперименты. X-Pulse может быть с успехом использован не только для работы согласно ОФС.1.2.1.1.0007.15 и ОФС.1.7.2.0014.15, но и для изучения строения фарм-субстанций, исследования кинетики реакций и процессов массопереноса. X-Pulse – это надежный и доступный инструмент с широкими возможностями для осуществления ЯМР-экспериментов в любой фармацевтической лаборатории.

В рамках секции GLP в исследованиях лекарственных средств **Татьяна Борисова** (Shimadzu) рассказала о сетевом программном обеспечении LabSolutions DB/CS – концепция Shimadzu для сбора, обработки, управления и хранения аналитических данных, которая удовлетворяет требованиям надлежащих практик GMP/GLP.

В последнее время ужесточились требования к безопасности фармацевтических препаратов в связи с увеличившимися случаями несоответствия целостности данных, первые упоминания о которых были в предупредительных письмах FDA еще в 2017 году. Основная причина заключалась в неполноте предоставляемых данных.

Фармацевтический рынок – это прежде всего здоровье и безопасность населения, поэтому предприятия обязаны обеспечить соответствие регуляторным требованиям и компетентным рекомендациям (например, рекомендациям FDA по работе с



электронными подписями и электронными записями и т. д.), а также должны организовать правильное и эффективное управление оборудованием и аналитическими данными.

Компания Shimadzu предлагает семейство программного обеспечения (далее ПО) для аналитических лабораторий, построенного на единой платформе LabSolutions, которое позволит полностью автоматизировать деятельность лабораторий и обеспечить выполнение требований ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» в части обеспечения целостности данных компьютеризированных систем на протяжении всего жизненного цикла данных.

Программное обеспечение LabSolutions DB (Data Base) – это автономная программа, которая объединяет функции хранения данных в базе Microsoft SQL Server Express и управления данными инструментальным ПО LabSolutions. LabSolutions DB соответствует требованиям электронных записей/электронных подписей (ER/ES) и рекомендуется для лабораторий с парком оборудования до 10 единиц.

Сетевое ПО LabSolutions CS (client server) подключает приборы Shimadzu в сеть, управляемую единым сервером, который предоставляет доступ многим пользователям. В дополнение LabSolutions CS также может управлять хроматографическими приборами сторонних производителей (Agilent Technologies, Thermo Fisher Scientific). Работа с приборами возможна как с клиентских ПК в сети LabSolutions CS, так и с удаленных тонких клиентов терминального сервера. Рекомендуется для лабораторий, оборудованных множеством приборов, в т. ч. находящихся в разных помещениях, зданиях или городах.

Заключительная секция была посвящена биофармацевтическим исследованиям лекарственных средств.

Фишер Елизавета Николаевна, к. фарм. н., заведующий ЛФР ООО «ЦФА» представила доклад на тему «Установление *in vitro* – *in vivo* корреляции при разработке ЛС с модифицированным высвобождением».

В презентации был рассмотрен кейс установления IVIVC уровня C для пролонгированного инъекционного препарата пептидной природы, описано проведение биоаналитического этапа, *in vitro* этапа изучения высвобождения, статистической обработки данных.

Тимофей Николаевич Комаров, заведующий лабораторией биоаналитических исследований № 2 ООО «ЦФА», выступил с обновлённым докладом на тему «Надлежащая и ненадлежащая практика при исследованиях биоэквивалентности». В докладе были представлены примеры из реальной практики, иллюстрирующие ошибки, приводящие к искажению результатов исследований биоэквивалентности, такие как ошибки на стадии планирования эксперимента: некорректный выбор биологической матрицы, выбор аналитического оборудования, недостоверные и противоречащие друг другу данные научных публикаций по теме исследования, ошибки клинического центра: неправильное дозирование, нарушение процедуры отбора биообразцов и их хранения, пренебрежение аналитиком-хроматографом принципами хроматографического разделения и применение так называемой мертвообъёмной хроматографии, приводящей к получению ложных результатов, нарушение процедур пробоподготовки.

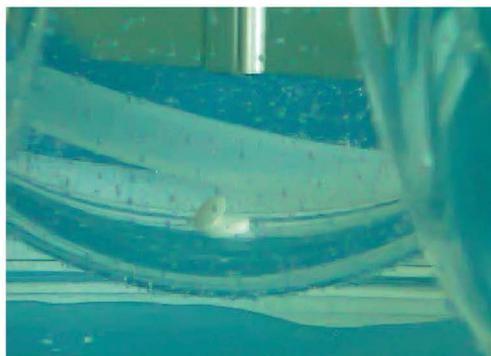
Завершилась секция докладом генерального директора ООО «ЦФА», д. фарм. н. **Игоря Евгеньевича Шохина** на тему «ТСКР препаратов с модифицированным высвобождением: особенности проведения и основные ошибки». Докладчиком была отмечена особая важность *in vitro* изучения высвобождения препаратов с модифицированным высвобождением в свете реализации требований Приложения 10 к Решению № 85 ЕЭС (Руководство по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением).

Мероприятие собрало почти 600 слушателей. Среди посетителей конференции – специалисты и руководители отделов контроля и обеспечения качества, специалисты по ДКИ, КИ, отделов регистрации,

ТСКР препаратов с отложенным высвобождением: кислотная стадия



Референтный препарат



Исследуемый препарат

сотрудники аналитических лабораторий, технологи, инженеры, а также топ-менеджмент фармацевтических компаний. Слушателям представилась возможность принять участие в обсуждении докладов и задавать вопросы лекторам по ходу их выступления.

Посмотреть запись мероприятия можно, перейдя по ссылке:



О конференции:

Ежегодная научно-практическая конференция «Разработка и регистрация лекарственных средств» проводится 2 раза в год: июнь, декабрь. Организато-

рами конференции выступают ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» и научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств». Целью мероприятия является обсуждение актуальных вопросов, связанных с разработкой, исследованиями, а также регистрацией ЛС. По вопросу участия в дальнейших мероприятиях как в качестве слушателя, так и в качестве докладчика просьба обращаться к организаторам info@pharmjournal.ru.

Для получения актуальной информации о предстоящих мероприятиях подпишитесь на рассылку журнала.

