

1 – ЗАО «БИОКАД», 198515, Россия, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А

2 – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

1 – CJSC «BIOCAD», lit. A, 34, Svyazi str., Strelna, Petrodvortsovy district, Saint-Petersburg, 198515, Russia.

2 – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Ministry of health of the Russian Federation, lit. A, 14, Professor Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: Zajtsev@biocad.ru  
Тел.: 8 (921) 780 85 91

## ПРОЦЕДУРА ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВЫБОРА ПОСТАВЩИКОВ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.А. Зайцев<sup>1\*</sup>, А.В. Басевич<sup>2</sup>, А.О. Хрусталева<sup>1</sup>

**Резюме.** В работе продемонстрировано практическое применение разработанной процедуры предварительного выбора поставщиков активной фармацевтической субстанции для производства лекарственных препаратов с применением инструментов анализа рисков. Процедура позволяет систематизировать процесс выбора поставщиков, снизить риск приобретения субстанции нефармакопейного качества, сформировать обоснованный список производителей для проведения аудита их производственных площадок, минимизировать затраты стоимостных, временных и трудовых ресурсов на квалификацию производителей.

**Ключевые слова:** анализ поставщиков, критерий выбора, уровни критериев выбора, аудит производственных площадок, процедура квалификации производителей субстанции.

### THE PROCEDURE OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT SUPPLIERS PRELIMINARY CHOICE FOR MEDICINE MANUFACTURE

S. A. Zaitsev<sup>1\*</sup>, A. V. Basevich<sup>2</sup>, A. O. Hrustaleva<sup>1</sup>

**Abstract.** The paper demonstrates application of the newly developed procedure for pre-selection of suppliers of active pharmaceutical ingredient to manufacture of drugs using the tools of risk analysis. The procedure allows to organize the process of selecting suppliers, to reduce the risk of acquiring the substance non-pharmacopoeia quality, to minimize the consumption of cost, time and manpower resources for qualifying manufacturers, to form a reasonable list of manufacturers to audit their production sites.

**Keywords:** analysis of suppliers, selection criteria, selection criteria levels, audit of production facilities, the procedure manufacturer ingredient qualification.

## ВВЕДЕНИЕ

Тема выбора поставщиков активных фармацевтических субстанций (АФС) для производства воспроизведенных лекарственных препаратов является критической для производителей неполного производственного цикла и одним из основных этапов при инспектировании фармацевтических производств.

Производитель лекарственных препаратов отвечает за безопасность, эффективность и качество продукта, который он производит. В большей степени качество конечного продукта зависит от качества исходных материалов. Наиболее критичным исходным материалом для производства лекарственного препарата с точки зрения его влияния на качество готового продукта является АФС [1]; на основании этого в системе менеджмента качества предприятия должно быть уделено особое внимание процессу выбора поставщиков АФС еще до стадий проведения аудита производственных площадок и квалификации производителей АФС.

Поэтому целью настоящей работы является демонстрация практического применения вновь разработанной процедуры предварительного выбора поставщиков АФС. Процедура позволяет систематизировать подход к выбору поставщиков, сфокусировать свое внимание на производителях, которые представляют наибольший риск, обозначить критические области для более детального анализа рисков, систематизировать процесс управления рисками снижения качества, исключить производителей из списка потенциальных поставщиков, если риск снижения качества слишком высокий, выбрать из множества производителей субстанции объекты для аудита производственных площадок.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены три уровня критериев выбора поставщиков АФС, полученные методом ранжирования в соответствии с руководством ICH Q9 [2].

Анализ образцов субстанции на соответствие заявленным критериям при-

емлемости, предоставленных потенциальными поставщиками АФС, осуществлялся в соответствии с показателями качества и методами анализа, представленными в таблице 1.

Таблица 1.

## Показатели качества АФС и методы анализа

№ п/п	Показатели	Метод	Аналитическое оборудование
1	Описание	Визуальный	Неприменимо
2	Растворимость	ГФ XII [3]	Неприменимо
3	Подлинность, метод 1	ИК-спектроскопия	ИК-Фурье спектрометр (ООО «Инфраспек», Россия)
4	Подлинность, метод 2	ВЭЖХ	Жидкостной хроматограф с УФ-детектором (Agilent Technologies, США)
5	Прозрачность	В соответствии с ГФ XII [3]	Неприменимо
6	Цветность	В соответствии с ГФ XII [3]	Неприменимо
7	Посторонние примеси	ВЭЖХ	Жидкостной хроматограф с УФ-детектором (Agilent Technologies, США)
8	Сульфатная зола	В соответствии с ГФ XII [3]	Муфельная печь (ЗАО «О.З. ВНИИЭТО», Россия)
9	Тяжелые металлы	В соответствии с ГФ XII [3]	Неприменимо
10	Вода	Метод К. Фишера	Кулонометрический титратор (Mettler Toledo, Швейцария)
11	Остаточные органические растворители	ГЭЖХ	Газовый хроматограф с ПИД (Agilent Technologies, США)
12	Количественное определение	ВЭЖХ	Жидкостной хроматограф с УФ-детектором (Agilent Technologies, США)
13	Микробиологическая чистота	В соответствии с ГФ XII [3]	Неприменимо

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее была разработана процедура предварительного выбора (по документам) поставщиков АФС [4], которая включает три уровня в общей схеме процедуры выбора поставщиков, представленной на рисунке 1.

Каждый потенциальный поставщик АФС рассматривается по первому (ключевому) уровню критериев выбора. На этом этапе у производителей запра-



Рисунок 1. Общая схема процедуры выбора поставщиков

шивается лицензия на производство субстанции (ЛП), сертификат системы качества (GMP), спецификация на субстанцию и типичный сертификат анализа (COA), аналитические методики (AM), описание технологического процесса и критические точки производства (ТП), отчет по стабильности субстанции на протяжении всего срока годности и условия хранения (УХ), описание упаковки и маркировки, паспорт безопасности (MSDS), сертификат, подтверждающий отсутствие агентов трансмиссивной губчатой энцефалопатии (TSE / BSE).

Специалистами ответственных подразделений предприятия проводится оценка предоставленных данных на полноту, достоверность, соответствие информации нормативным документам и руководствам рекомендательного характера.

Если производитель АФС отвечает критериям выбора первого уровня, то у него запрашивается образец субстанции для проведения контроля качества. При положительном результате контроля поставщик рассматривается по двум последующим уровням критериев выбора. Поставщики АФС, которые не удовлетворяют критериям первого уровня и/или образец их субстанции не соответствует заявленным требованиям, не оцениваются по критериям второго и третьего уровней. Критерии выбора второго, третьего уровней и их обоснование представлены в таблице 2.

Последовательно на каждом уровне соотносятся данные производителя с критериями выбора. Если производитель им не удовлетворяет, то рассмотрение по критериям следующего уровня не проводится и производитель исключается из списка потенциальных поставщиков АФС.

Для демонстрации практического применения процедуры предварительного выбора поставщиков АФС по трем уровням критериев выбора использовались данные, предоставленные реальными производителями субстанции по запросу ЗАО «БИОКАД».

В соответствии с политикой компании информация по МНН субстанции и названию производителей является конфиденциальной, поэтому в настоящей работе приняты условные обозначения объектов исследования: А – МНН субстанции, вместо названий производителей субстанции использованы буквенные обозначения.

Таблица 2.

**Критерии предварительного выбора второго и третьего уровней**

Критерии выбора второго уровня		
1	Мастер-файл на субстанцию (ASMF) и история изменений	Active Substance Master File (ASMF) – документ, который содержит полную информацию об АФС производителя. Он включает конфиденциальную детализированную информацию о производстве, процессах или статьях, которые используются при производстве, упаковке и хранении продукта [5]. Документ позволяет детально изучать исходные материалы и сырье, процесс производства и контроль качества АФС потенциального поставщика.
2	Аккредитация лаборатории ОКК	Наличие сертификата ISO/IEC 17025 или аналогичного подтверждает техническую компетентность лаборатории ОКК производителя, повышая надежность результатов испытаний АФС при выпуске [6].
3	Планы (отчеты) валидации (верификации) очистки	Наличие документов по валидации очистки позволяет оценить методы очистки для исключения перекрестной контаминации готового продукта.
4	История аудитов и инспекций	Оцениваются история внешних и внутренних инспекций, выявленные отклонения. Также оценивается история аудитов производственной площадки производителя другими компаниями. Наличие большого списка проведенных и/или запланированных аудитов говорит об открытости производителя, готовности к сотрудничеству.
5	Мониторинг поставок	Оценивается наличие у производителя инструментов для отслеживания и оценки эффективности и безопасности поставок, «прозрачность» источников поставок. Неэффективные поставки исходных материалов могут стать причиной задержки производства АФС и/или производства АФС ненадлежащего качества.
Критерии выбора третьего уровня		
6	Цена	Проводится исследование структуры цены АФС, изучается корреляция между ценой, качеством АФС, особенностями производства, страной происхождения, источниками исходных материалов и сырья, объемом продаж. Устанавливается наличие или отсутствие торговой скидки, демпинговых цен.

7	Мощность и продолжительность производства	Запрашивается информация о максимальном и минимальном размере разовой поставки АФС, типичном размере серий, мощности производства. Наличие этой информации позволяет сопоставить план производства препарата с поставками АФС.
8	Стабильность компании	Для долговременного сотрудничества и работы на перспективу с поставщиком АФС необходимо оценить стабильность компании в стратегическом плане по показателям финансовой устойчивости и данным рейтинговых агентств.
9	Обращение с отзывами и жалобами	Наличие процедуры по обращению с отзывами и жалобами позволяет оценить готовность производителя к постоянному улучшению качества своего продукта.
10	Обратная связь и коммуникации	Быстрая обратная связь и оперативное удовлетворение основных и/или дополнительных запросов повышает эффективность сотрудничества.

Список производителей субстанции А и критерии выбора первого уровня представлены в таблице 3.

На основании анализа данных, представленных в таблице 3, производители В (Китай), Н (Китай), К (Индия), L (Германия) отвечают всем критериям выбора первого уровня, поэтому у них были запрошены образцы для проведения контроля качества и сопоставления результатов анализа с предоставленными сертификатами анализа.

Результаты контроля качества образцов субстанций производителей В (Китай), Н (Китай), К (Индия), L (Германия) представлены в таблице 4 [см. С. 212–213].

На основании анализа данных, представленных в таблице 4, по результатам контроля качества образцов из дальнейшего рассмотрения исключаются Н (Китай) и К (Индия). Образцы субстанций этих производителей не соответствуют спецификации по показателю посторонние примеси [единичные неидентифицированные примеси выше критерия приемлемости (не более 0,1%): 0,12% у производителя Н (Китай), и 0,38% у производителя К (Индия)]. Производители В (Китай), L (Германия) отвечают всем критериям выбора первого уровня, образцы субстанций этих производителей соответствуют норме по всем показателям качества, поэтому они были рассмотрены по критериям второго и третьего уровней.

В таблице 5 представлена информация по производителям В (Китай), L (Германия), относящаяся ко второму и третьему уровням предварительного выбора.

Таблица 3.

## Чек-лист первого уровня критериев выбора поставщиков

№ п/п	Производитель	Критерии предварительного выбора первого уровня									
		ЛП	GMP	COA	AM	ТП	УХ	УМ	MSDS	TSE	
1	В, Китай	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	С, Китай	+	-	+	+	+	+	+	+	-	
3	Д, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
4	Е, Китай	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
5	F, Китай	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
6	G, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
7	Н, Китай	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
8	И, Китай	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
9	Ж, Китай	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
10	К, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
11	Л, Германия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
12	М, Китай	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
13	Н, Индия	+	-	+	+	+	+	+	+	-	
14	О, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
15	Р, Индия	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
16	Q, Индия	+	-	+	+	+	+	+	+	-	
17	Р, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
18	S, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
19	T, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
20	У, Индия	+	+	+	-	+	+	+	+	+	
21	V, Индия	+	+	+	+	+	+	+	+	-	

**Примечание:** «+» – наличие, предоставление по запросу и положительное экспертное заключение; «-» – отсутствие, и/или непредоставление по запросу, и/или отрицательное экспертное заключение.

Таблица 5.

## Чек-лист второго и третьего уровней критериев выбора поставщиков

Уровни	Критерии выбора	Производитель В	Производитель Л
Первый уровень	Мастер-файл на субстанцию (ASMF) и история изменений	+	+
	Аккредитация лаборатории ОКК	+	+
	Планы (отчеты) валидации (верификации) очистки	+	+
	История аудитов и инспекций	+	+
	Мониторинг поставок	+	+
Второй уровень	Цена	+	+
	Мощность и продолжительность производства	+	+
	Стабильность компании	+	+
	Обращение с отзывами и жалобами	+	+
	Обратная связь и коммуникации	+	+

**Примечание:** «+» – наличие, предоставление по запросу и положительное экспертное заключение; «-» – отсутствие, и/или непредоставление по запросу, и/или отрицательное экспертное заключение.

На основании анализа данных, представленных в таблице 5, производители В (Китай), Л (Германия) отвечают всем критериям выбора второго и третьего уровней, поэтому они могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для аудита их производственных площадок с последующей квалификацией.

Таблица 4.

Результаты контроля качества образцов субстанций

Производитель		В, Китай		L, Германия		H, Китай		K, Индия	
Серия исследуемой субстанции		14030421		1301636		20130103		16120905	
Показатели качества	Требования внутренней спецификации	Сертификат	Контроль	Сертификат	Контроль	Сертификат	Контроль	Сертификат	Контроль
Описание	Белый или почти белый кристаллический порошок	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Растворимость	Легко растворим в метаноле, этаноле 96%, ацетоне, хлороформе, практически нерастворим в воде	Соотв.	Соотв.	-	Соотв.	-	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Подлинность методом ИК-спектроскопии	ИК-спектр испытуемого образца должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Подлинность методом ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Прозрачность	0,1% в этаноле 96% д.б. прозрачным или с Эталоном I	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	-	Соотв.	-	Соотв.
Цветность	0,1% в этаноле 96% д.б. бесцветным или с Эталоном B9	Соотв.	Соотв.	-	Соотв.	-	Соотв.	-	Соотв.
	Примесь 1 не более 0,1%	-	-	0,04%	< 0,05%	-	-	-	-
	Примесь 2 не более 0,2%	0,02%	0,017%	-	< 0,05%	-	0,19%	-	0,04%
	Примесь 3 не более 0,2%	H/o	H/o	-	H/o	-	H/o	-	H/o
	Примесь 4 не более 0,1%	H/o	0,005%	-	H/o	-	H/o	-	H/o
Посторонние примеси	Примесь 5 не более 0,1%	H/o	H/o	-	H/o	-	H/o	-	H/o
	Единичной примеси не более 0,1%	0,05%	0,04%	0,04%	< 0,05%	0,1%	0,12%	0,1%	0,38%
	Сумма неидентифицированных примесей не более 0,2%	0,1%	0,06%	-	< 0,05%	-	0,32%	-	0,45%
	Сумма всех примесей не более 0,5%	0,1	0,09%	0,1%	< 0,05%	0,1%	0,51%	0,21%	0,49%

Производитель		В, Китай		L, Германия		Н, Китай		К, Индия	
Серия исследуемой субстанции		14030421		1301636		20130103		16120905	
Показатели качества	Требования внутренней спецификации	Сертификат	Контроль	Сертификат	Контроль	Сертификат	Контроль	Сертификат	Контроль
Сульфатная зола	Не более 0,1%	0,1%	0,05%	0,04%	0,04%	0,02%	-	0,04%	0,09%
Тяжелые металлы	Не более 0,001%	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	-	Соотв.	Соотв.
Вода	Не более 0,3%	0,01%	0,05%	0,03%	-	-	0,04%	0,13%	0,08%
Остаточные органические растворители	Хлороформ – не более 0,006%	Н/о	-	< 0,0001%	Н/о	-	-	-	Н/о
	Этанол – не более 0,5%	0,2%	-	-	-	Н/о	Н/о	-	Н/о
	Метилхлорид – не более 0,06%	0,06%	-	< 0,0001%	Н/о	-	-	-	Н/о
	Циклогексан – не более 0,388%	0,29%	-	-	-	Соотв.	0,00015%	< 0,388%	0,005%
	Этилацетат – не более 0,5%	Н/о	-	-	-	Соотв.	0,012%	< 0,5%	0,0002%
	Метанол – не более 0,3%	0,0001%	-	-	-	-	-	< 0,3%	Н/о
	N,N-диметилформамид – не более 0,088%	0,005%	-	-	-	-	Соотв.	< 0,088	Н/о
	Четыреххлористый углерод – не более 0,0004%	-	-	-	< 0,0001%	0,0002%	-	-	-
	Терабутилметилэфир – не более 0,5%	-	-	-	0,0049%	0,002%	-	-	-
	Изопропанол – не более 0,5%	-	-	-	< 0,0001%	Н/о	-	-	-
	Изопропилацетат – не более 0,5%	-	-	-	< 0,0001%	Н/о	-	-	-
	n-гексан – не более 0,029%	-	-	-	-	-	Соотв.	0,014%	-
	Ацетонитрил – не более 0,041%	-	-	-	-	-	Н/о	Н/о	-
Изопропиловый эфир – не более 0,5%	-	-	-	-	-	Соотв.	Н/о	-	
Количественное определение	От 98% до 102% на безводное, свободное от остаточных органических растворителей вещество	101,6%	100,5%	99,9%	100,8%	99,9%	98,5%	99,4%	99,3%
Микробиологическая чистота	Грибов не более 100 КОЕ на 1 г. Бактерий не более 1000 КОЕ на 1 г. Отсутствие E.coli	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	-	Соотв.

Примечание: «-» – отсутствие информации, и/или неприменимо, и/или анализ не проводился; н/о – не обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлена впервые разработанная процедура предварительного выбора производителей АФС с обоснованием критериев выбора второго и третьего уровней, продемонстрировано практическое применение трехуровневого подхода к выбору поставщиков субстанции А.

В рамках процедуры на основании анализа данных и результатов входного контроля образцов субстанций, предоставленных потенциальными поставщиками, из 21 производителя было выбрано два объекта [В (Китай), L (Германия)] для аудита их производственных площадок с последующей квалификацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Supplier Qualification & Management Guideline. Active Pharmaceutical Ingredients Committee. 2009. URL: [http://apic.cefic.org/pub/GuidelineSupplierQualification\\_200912\\_final.pdf](http://apic.cefic.org/pub/GuidelineSupplierQualification_200912_final.pdf) (дата обращения 16.01.2015).
2. Quality Guidelines. Q9 Quality Risk Management. The International Conference on Harmonisation. 2005. – URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf) (дата обращения 27.02.2015).
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XII. Ч. 1. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. 704 с.
4. С.А. Зайцев. Процедура предварительного выбора поставщиков активной фармацевтической субстанции для производства лекарственных препаратов // Сборник материалов V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2015 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. С. 277–280.
5. Drug Master Files: Guidelines. Food and Drug Administration. 2005. URL: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm122886.htm> (дата обращения 15.01.2015).
6. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. – Минск: Стандартинформ, 2010. 62 с.

Вы хотите быть  
на шаг впереди?

[www.phct-group.com](http://www.phct-group.com)

### Оптимизируйте Ваши биопроцессы с биореакторами INFORS HT!

- Возможность дальнейшего масштабирования
- Оптимизированное управление для быстрого получения результатов
- Ориентированная на конкретное применение гибкая настройка
- Сенсорный дисплей и встроенный OPC-сервер
- Автоматическая очистка (CIP) и стерилизация (SIP) биореакторов объемом от 0,5 л до 1000 л



 QUALITY – MADE IN SWITZERLAND

INFORS 

+7 (495) 252-00-98  
(ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОФИС В МОСКВЕ)

8 800 700-96-26  
(БЕСПЛАТНЫЙ ЗВОНОК ПО РОССИИ 24 ЧАСА)

info@phct.ru  
[www.phct.ru](http://www.phct.ru)

 Pharmcontract  
group of companies