



GLP-PLANET

28.06.2023-30.06.2023 г. Санкт-Петербург

Риск-ориентированный подход / использование подхода Quality-by-Design при фармацевтической разработке на примере создания ТЛФ препаратов-дженериков

Дарья Кошиц

Младший научный сотрудник лаборатории фармацевтической разработки

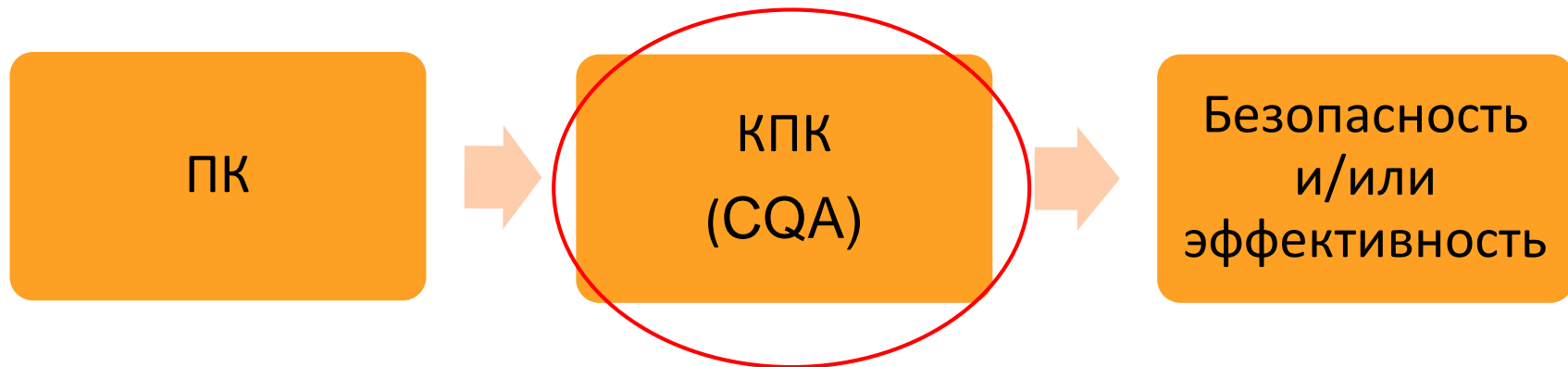
# Введение

---

- ▶ Применение подхода Quality by Design (QbD) в данный момент не закреплено законодательно в Российской Федерации.
- ▶ Лабораторией Фармацевтической разработки Дома Фармации был опробован риск-ориентированный подход к разработке препаратов-дженериков.
- ▶ Мы хотели бы поделиться опытом работы с использованием подходом QbD и риск-ориентированного подхода на примере разработки препарата С.

# Выбор КПК в общем виде для ТЛФ

---



Прочность  
Распадаемость  
Внешний вид  
Однородность дозирования  
СТКР

Растворение  
Количественное определение  
Однородность дозирования  
Примеси

Фармакокинетика  
Фармакологические свойства  
Токсичность

# Выбор КПК. Пример



# Пример ЦПКП (Целевого профиля качества препарата )

Показатели целевого продукта	Объект
Лекарственная форма	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Профиль растворения	Немедленное высвобождение
Способ применения	Перорально
Дозировки действующих веществ	150 мг, АФС С
Условия хранения и срок годности	При температуре 20-25 °С в оригинальной упаковке (пачке), 2 года; После вскрытия банки использовать в течение 4 месяцев
Упаковка	По согласованию со Спонсором
Показатели качества лекарственного препарата (ПК + КПК)	Идентификация/Подлинность
	Прочность
	Распадаемость
	Внешний вид / Описание
	Растворение
	СТКР
	Однородность дозирования (расчетно-массовый способ)
Количественное определение	

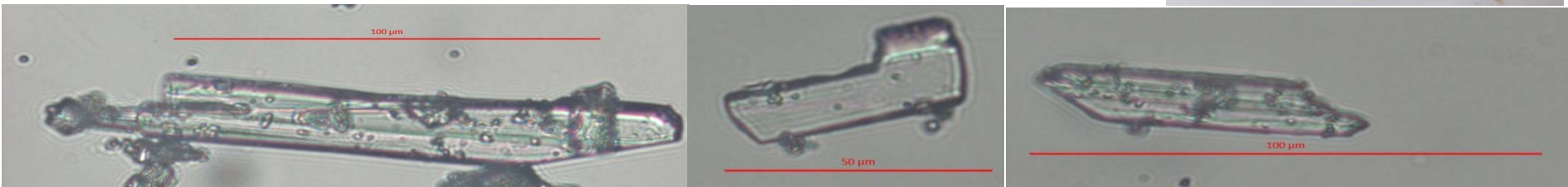
# Пример ЦПКП (Целевого профиля качества препарата )

Показатели целевого продукта	Объект
Лекарственная форма	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Профиль растворения	Немедленное высвобождение
Способ применения	Перорально
Дозировки действующих веществ	150 мг, АФС С
Условия хранения и срок годности	При температуре 20-25 °С в оригинальной упаковке (пачке), 2 года; После вскрытия банки использовать в течение 4 месяцев
Упаковка	По согласованию со Спонсором
Показатели качества лекарственного препарата (ПК + КПК)	Идентификация/Подлинность
	Прочность
	Распадаемость
	Внешний вид / Описание
	Растворение
	СТКР
	Однородность дозирования (расчетно-массовый способ)
	Количественное определение



# Физико-технологические испытания

- ▶ Для АФС С проведены испытания :
- ▶ Размер частиц : микроскопия и ситовой анализ
- ▶ Сыпучесть: угол естественного откоса, скорость протекания через воронку, насыпная плотность, рассчитаны индекс Хауснера и коэффициент прессуемости
- ▶ Растворимость в 3 основных растворителях



# Пример анализа влияния субстанции

№ п/п	Параметр	Значение параметра	КПК, в отношении которого оценивается влияние	Оценка риска В – высокий С - средний Н – низкий	Обоснование
1	2	3	4	5	6
1	Размер частиц	Микроскопически: 100 мкм – колоннообразные, 20 мкм – обломки -> мелкий Фракционный состав: <0,045 мм – 0,3% / 0,045-0,063 мм – 4,0% / 0,063-0,090 мм – 13,1% / 0,090-0,125 мм – 14,3% / 0,125-0,180 мм – 24,9% / 0,180-0,355 мм – 16,6 % / >0,355 мм – 23,4%	КО	Н	Размер частиц субстанции не будет влиять на КО. Концентрация действующего вещества в лекарственной форме высокая (значительно выше, чем вспомогательных веществ), принимаем риск как низкий.
			Р	Н	Размер частиц мелкий, дальнейшее измельчение технологически возможно, но нецелесообразно. Принимаем риск как низкий.
2	Форма частиц	Форма частиц: Палочки. Колоннообразные частицы и их обломки. На поверхности частиц имеются продольные полосы	КО	С	Форма частиц говорит о низкой сыпучести и высокой прессуемости субстанции. Подробнее о влиянии сыпучести смотри пункт 4 данной таблицы.
			Р	Н	Форма частиц не оказывает значительного влияния на Р.
3	Гигроскопичность	Испытания не проводились, теоретически - низкая	КО	Н	Испытания не проводились, так как по литературным данным гигроскопичность С низкая. Соответственно влияние на КО и Р низкое.
			Р	Н	

КО-количественное определение; Р-растворение;



# Пример анализа влияния субстанции

№ п/п	Параметр	Значение параметра	КПК, в отношении которого оценивается влияние	Оценка риска В – высокий С - средний Н – низкий	Обоснование
1	2	3	4	5	6
4	Сыпучесть	<p>Неудовлетворительная: Угол естественного откоса 53,3+-2,9 град, / Скорость протекания через воронку 0,14 г/с, потребовалось постукивание о край воронки – недостаточная сыпучесть Индекс Хауснера 1,3 ± 0,1 / Коэффициент прессуемости 23,5± 6 %</p>	КО	С	<p>Характер сыпучести может влиять на однородность заполнения матриц во время таблетирования, что может влиять на критический показатель качества КО. Это частично компенсируется тем, что при этом дозировка субстанции в лекарственной форме является высокой. Риск средний.</p>
			Р	Н	Сыпучесть не может оказывать влияние на критический показатель качества Р. Риск низкий.
5	Растворимость	<p>Растворимость в воде очищенной – 100 мг в 100 мкл – Очень легко растворимое В этиловом спирте 95% 100 мг в 3 мл – Растворимое В гексане не растворяется, образует быстро оседающую суспензию – Практически нерастворимое Согласно биофармацевтической классификационной системе I класс: высокая растворимость; высокая проницаемость</p>	КО	Н	Растворимость не может оказывать влияние на показатель КО для ТЛФ. Риск низкий.
			Р	Н	Для ТЛФ, принимаемых перорально, особое значение имеет растворимость в воде, которая для АФС С очень высокая, значит, влияние на Р – низкое.

КО-количественное определение; Р-растворение;

# Пример анализа влияния субстанции

---

- ▶ Выявлен риск среднего уровня:
- ▶ В связи с формой частиц АФС С сыпучесть неудовлетворительная, и это может оказать влияние на количественное содержание АФС С в таблетках
- ▶ Для минимизации влияния сыпучести на критический показатель «Количественное определение» необходимо применять технологию влажного или сухого гранулирования.

# Пример анализа влияния субстанции

---

- ▶ Использование грануляции в оригинальном препарате подтверждает и Европейский отчет по оценке лекарственного препарата С (оригинальный препарат):



«A granulation approach was adopted during manufacturing development to facilitate subsequent blending and compression. Further studies were performed to optimise the relative quantities of excipients.»

Assessment report. . International non-proprietary name: . Procedure No.  
EMA/H/C/004893/0000. 14 November. 019EMA/686622/2019. Committee for Medicinal Products for Human

Use (CHMP)

[www.doclinika.ru](http://www.doclinika.ru)

## АФС - > вспомогательные вещества

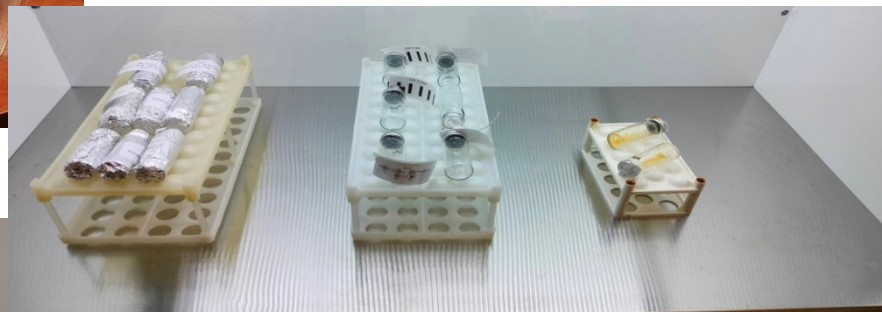
---

- ▶ Риски, выявленные при тестировании АФС, могут быть скомпенсированы вспомогательными веществами и технологией.
- ▶ В случае дженериков, вспомогательные вещества известны, а технология и параметры технологических этапов могут быть подобраны.

# Состав таблеток. Пример

Наименование	Функциональное назначение	Содержание в таблетке мг	Содержание в таблетке, %
<b>С</b>	АФС	178,5	96,49
<b>Гидроксипропилцеллюлоза</b>	Связующее	2,75	1,49
<b>Магния стеарат</b>	Лубрикант (смазывающее)	0,5	0,27
<b>Пленочная оболочка, в том числе:</b>	Оболочка	3,24	1,75
<b>Спирт поливиниловый</b>	Компоненты оболочки	1,3	0,70
<b>Полиэтиленгликоль 3350</b>		0,65	0,35
<b>Титана диоксид</b>		0,58	0,31
<b>Тальк</b>		0,48	0,26
<b>Оксид железа жёлтый</b>		0,23	0,12

# Тесты совместимости. Пример



# Совместимость под влиянием температуры. Пример

Количественное содержание АФС С в пробе, среднее  $\pm$  SD, %

$\Delta$	<5% - отсутствие влияния температуры	5-20% - допустимое снижение содержания АФС под влиянием температуры	>20% - недопустимое снижение
----------	--------------------------------------	---	------------------------------

Состав образца	Соотношение АФС:ВВ	40 $\pm$ 2 °С 1 неделя		40 $\pm$ 2 °С 2 недели		60 $\pm$ 2 °С 1 неделя		60 $\pm$ 2 °С 2 недели	
		Значение	Внешне	Значение	Внешне	Значение	Внешне	Значение	Внешне
АФС С	-	93,5 $\pm$ 1,7	Внешне не	96,7 $\pm$ 1,5	Внешне не	96,7 $\pm$ 1,5	Внешне не изменен	98,3 $\pm$ 1,0	Внешне не изменен
		92,3 $\pm$ 1,3	изменен	99,3 $\pm$ 2,8	изменен	99,3 $\pm$ 2,8		98,4 $\pm$ 0,2	Агломерация
		99,5 $\pm$ 0,4		94,1 $\pm$ 0,8		97,9 $\pm$ 6,0		97,0 $\pm$ 0,5	
		90,6 $\pm$ 0,8		98,9 $\pm$ 0,2		98,5 $\pm$ 1,5		97,0 $\pm$ 2,4	
АФС С + магния стеарат	1:1	90,7 $\pm$ 0,9	Внешне не	96,9 $\pm$ 1,4	Внешне не	-		-	
		90,6 $\pm$ 0,6	изменен	97,0 $\pm$ 0,9	изменен				
АФС С + премикс покрытия	1:1	-		-		98,1 $\pm$ 1,1	Агломерация	93,7 $\pm$ 2,4	Агломерация
	1:4	-		-		95,0 $\pm$ 0,3		93,5 $\pm$ 0,2	
АФС С + Гидроксипропилцеллюлоза	1:1	-		-		88,4 $\pm$ 0,7	Пожелтение порошка	102,6 $\pm$ 0,4	Пожелтение порошка
	3:1	95,1 $\pm$ 2,0	Внешне не	92,5 $\pm$ 0,7	Легкое	108,2 $\pm$ 3,4	Пожелтение и	97,6 $\pm$ 0,8	Пожелтение порошка
		100,9 $\pm$ 2,0	изменен	91,2 $\pm$ 0,2	пожелтение порошка	111,3 $\pm$ 2,5	агломерация	99,1 $\pm$ 0,8	
10:1	101,9 $\pm$ 7,8	Частичная	94,4 $\pm$ 0,3	Внешне не	99,0 $\pm$ 5,8	Пожелтение и частичная	95,5 $\pm$ 0,6	Пожелтение и	
	102,4 $\pm$ 6,8	агломерация	94,1 $\pm$ 0,1	изменен	99,9 $\pm$ 8,2	агломерация	93,9 $\pm$ 2,7	агломерация	

# Совместимость под влиянием света и ультрафиолетового излучения. Пример

Количественное содержание АФС С в пробе, среднее  $\pm$  SD, %

Состав образца	Соотношение АФС:ВВ	Защищенные от света и УФ	С источником света и облучением УФ
АФС С	-	98,8 $\pm$ 0,4	101,0 $\pm$ 0,2
		98,8 $\pm$ 1,1	96,7 $\pm$ 0,1
АФС С + Гидроксипропилцеллюлоза	1:1	100,4 $\pm$ 6,3	98,9 $\pm$ 0,1
		98,9 $\pm$ 0,4	96,8 $\pm$ 0,2
АФС С + магния стеарат	1:1	96,1 $\pm$ 0,7	96,6 $\pm$ 0,9
		97,9 $\pm$ 0,6	99,2 $\pm$ 0,4
АФС С + премикс покрытия	1:1	91,7 $\pm$ 1,5	-
		90,0 $\pm$ 1,0	93,3 $\pm$ 3,1
	1:4	99,2 $\pm$ 3,8 103,1 $\pm$ 6,8	93,6 $\pm$ 0,6 90,4 $\pm$ 3,6



## Пример Оценки рисков влияния субстанций и вспомогательных веществ на критические параметры качества лекарственного препарата

Параметр (компонент)	Значение параметра (масса/процентное содержание компонента в таблетке)	Влияние параметра на качество	Оценка риска В – высокий С - средний Н – низкий	Обоснование
АФС С	178,5 мг / 96,49%	КО Р	-	Описание представлено в таблице ранее
Гидроксипропилцеллюлоза	2,75 мг / 1,49%	КО	Н	Данный компонент содержится в таблетке в незначительном количестве. Благодаря связующим свойствам гидроксипропилцеллюлозы, ее добавление в смесь может улучшать распределение таблетмассы. Риск низкий.
		Р	Н	Гидроксипропилцеллюлоза растворима в воде. Риск низкий.
Магния стеарат	0,5 мг / 0,27%	КО	Н	Содержание в таблетке низкое. Риск низкий.
		Р	Н	Магния стеарат влияет на время распадаемости таблеток, как следствие будет влиять на растворение, но так как субстанции относятся к классу БКС I, риск остается низким.
Пленочная оболочка	3,24 мг / 1,75%	КО	Н	Пленочная оболочка содержится в таблетке в небольшом количестве, поэтому не может влиять на КО. Риск низкий.
		Р	Н	Пленочная оболочка сделана на основе поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, хорошо растворима. Риск низкий.

КО-количественное определение; Р-растворение;



# Проверка на практике. Пример

► Были приготовлены модельные смеси:

	Г1	Г2	Г3
Увлажнитель (раствор ГПЦ)	водный	водный	спиртовой
Размер ячеек сита для грануляции	2	4	4
Измельчение после сушки	Без калибровки гранулята	Калибровка гранулята через сито 2 мм	Калибровка гранулята через сито 2 мм
Скорость протекания через воронку, г/с	0,22	0,57	0,87



# Проверка на практике. Пример

---

- ▶ Для каждого из 3 гранулятов проведено опудривание магния стеаратом.
- ▶ Подобран пресс-инструмент – Ø8мм, двояковыпуклая таблетка без риски



# Дальнейшие действия – теория

- ▶ Сравнение с оригинальным препаратом – растворимость с помощью аппарата Erweka
- ▶ Выбор наилучшей технологии и/или марок вспомогательных веществ



- ▶ Обновление оценки рисков с уточненными данными, то есть высокие и средние риски (в случае нашего примера – только средние), могли быть снижены до низких.

# Выводы

---

- ▶ Риск-ориентированный подход эффективен для разработки препаратов-дженериков
- ▶ Применение риск-ориентированного подхода и QbD позволяет сократить затраты времени и материальных средств на более поздних этапах
- ▶ Данные подходы позволяют обеспечить высокую сопоставимость с оригинальным препаратом

---

# Благодарю за внимание!

