



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

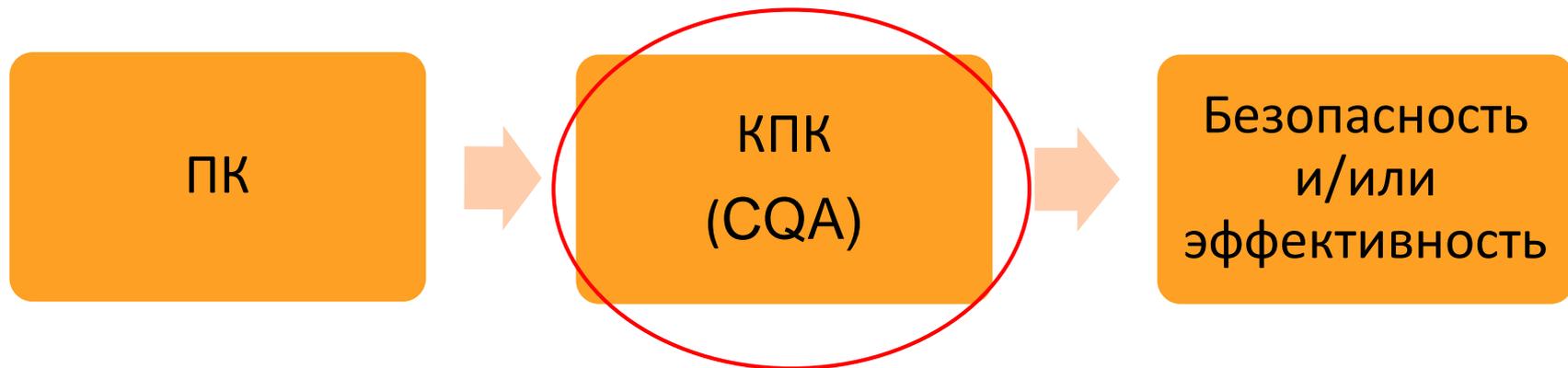
Дарья Кошиц

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

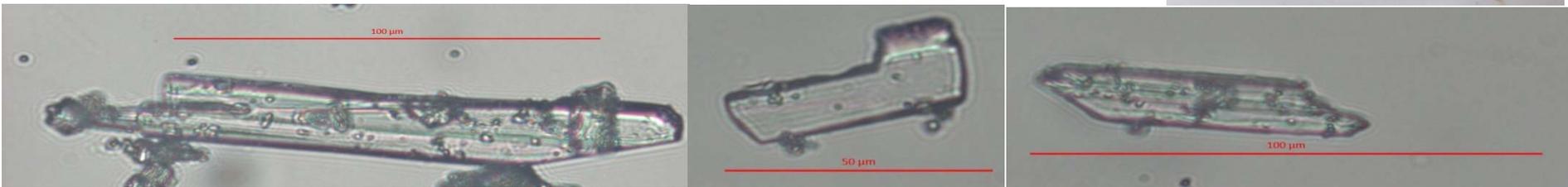
Пример ЦПКП (Целевого профиля качества препарата)

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



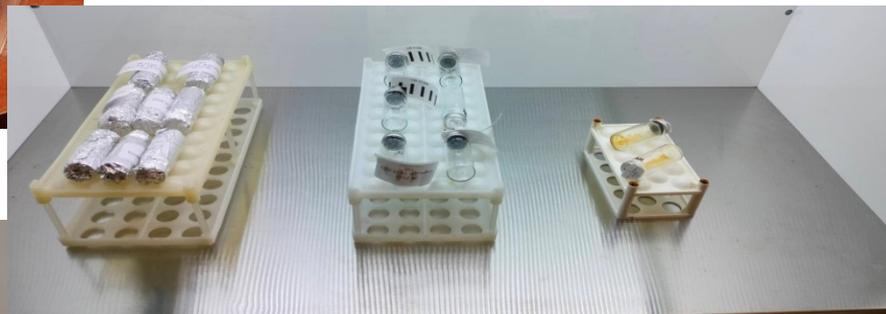
АФС - > вспомогательные вещества

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

Тесты совместимости. Пример



Совместимость под влиянием температуры. Пример

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

Δ	<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 изменен	96,7 \pm 1,5	Внешне не изменен	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 изменен	96,9 \pm 1,4	Внешне не изменен	-		-	
		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 изменен	92,5 \pm 0,7	Легкое пожелтение порошка	108,2 \pm 3,4	Пожелтение и агломерация	-	
		100,9 \pm 2,0	изменен	91,2 \pm 0,2		111,3 \pm 2,5		97,6 \pm 0,8	Пожелтение порошка
10:1	101,9 \pm 7,8	Частичная агломерация	94,4 \pm 0,3	Внешне не изменен	99,0 \pm 5,8	Пожелтение и частичная агломерация	95,5 \pm 0,6	Пожелтение и агломерация	
		102,4 \pm 6,8		94,1 \pm 0,1		99,9 \pm 8,2		93,9 \pm 2,7	



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	93,6 \pm 0,6
		103,1 \pm 6,8	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!

