



Применение реверс-инжиниринга на ранних этапах фармацевтической разработки

Нягматуллина В.Р.

Инженер-технолог ОФ ДФТ ООО "ПФК "Алиум" (входит в ООО "Биннофарм Групп")

Аспирант МГУ им. М.В. Ломоносова

Специальность 3.4.1. «Промышленная фармацевтика и технология получения лекарств»



GLP-PLANET IV
28 - 30 июня 2023 г.
г. Санкт-Петербург



Преформуляция

Преформуляция – один из первых этапов ФР, на котором изучаются физико-химические свойства АФС, ВВ, первичной упаковки для разработки стабильной безопасной и эффективной ЛФ.

Фокус на свойства АФС

- Оригинальные препараты
- Дженерики
- Супердженерики (дженерики плюс)

Деформуляция (Реверс-инжиниринг)

Деформуляция (Реверс-инжиниринг) – системный подход, включающий в себя характеристику свойств референтного препарата (RLD – Reference Listed Drug), фармацевтической субстанции для определения оптимальной стратегии разработки качественного и безопасного дженерика.

Фокус на RLD

- Дженерики
- Супердженерики (дженерики плюс),
- Комбинированные ЛП

Актуальность:

Обратный инжиниринг фармацевтических составов может потребоваться по различным причинам:

- Дизайн и разработка общей рецептуры
- Проблемы со стабильностью
- Вопросы безопасности
- Решение вопросов интеллектуальной собственности (а именно нарушения патентных прав)¹

При разработке первого дженерика на рынок важным преимуществом является **скорость** ФР.

Компоненты реверс-инжиниринга:

1. Расшифровка количественной формулы (очень редко и качественной)
2. Характеристика АФС в твердом состоянии.
3. Идентификация производственного процесса.
4. Определение материалов упаковки.
5. Химико-аналитические характеристики (количественное определение, родственные примеси, остаточные органические растворители, растворение, рН и др.)

1. Расшифровка количественной формулы

Дженерик. Большинство – ТЛФ для приема внутрь (таблетки и капсулы)

**ЛП = АФС + ВВ
(фармацевтически активные)**

1. Агенты, регулирующие pH
2. Стабилизаторы (антиоксиданты, хелатообразующие агенты и т.д.)
3. Дезинтегранты и модификаторы растворения (например, ПАВ)

Выделение ВВ (отделение от других компонентов):

1. Дифференциальная растворимость
2. Фильтрация
3. ВЭЖХ
4. ВЭТСХ
5. Эксклюзионная хроматография

Количественная оценка

- Гравиметрия – для определения ВВ, имеющих значительный вес в единице дозировки
- ВЭЖХ, ВЭТСХ – для компонентов в небольших количествах (стабилизаторы, ПАВ, регуляторы pH и т.д.)
- Эксклюзионная хроматография – для высокомолекулярных ВВ

2. Характеристика АФС в твердом состоянии - деформуляция

1. Молекулярный уровень: кристаллические формы, гидраты, сольваты, полиморфизм, изомерия

- Рентгеноструктурная дифракция (X-Ray Powder Diffraction, XPRD)
- ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье,
- Ближний инфракрасный (NIR) анализ и рамановская спектроскопия;
- Дифференциальная сканирующая калориметрия;
- Термогравиметрический анализ.

2. Уровень частицы: морфологические характеристики (размер и форма частиц, фракционный состав, удельная поверхность частиц)

Размер частиц (PSD) в большинстве случаев критичен для BCS II / IV

- Микроскопия
- Рамановская спектроскопия

3. Объемные свойства - преформуляция

Фармацевтико-технологические свойства

(сыпучесть, насыпная плотность, истинная плотность, прессуемость, гигроскопичность)

Flow Character	Angle of Repose	Hausner Ratio	Compressibility Index (%)
Excellent	25-30°	1.00-1.11	≤10
Good	31-35°	1.12-1.18	11-15
Fair	36-40°	1.19-1.25	16-20
Passable	41-45°	1.26-1.34	21-25
Poor	46-55°	1.35-1.45	26-31
Very Poor	56-65°	1.46-1.59	32-27
Very, Very Poor	≥66°	≥1.60	≥38

ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development

Drug Product CQAs	Drug Substance Attributes						
	Solid State Form	Particle Size/ Bulk Density	Hygroscopicity	Solubility	Residual Solvents	Process Impurities	Chemical Stability
Physical Attributes (size and splitability)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Assay	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Content Uniformity	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Drug Release	High	Low	Low	High	Low	Low	Low

3. Идентификация производственного процесса

Типы технологии: влажная грануляция, сухая грануляция, прямое прессование

Анализ литературы

Анализ качественного и количественного состава

Визуальный осмотр разлома таблетки

Характер дезинтеграции (под маломощным оптическим микроскопом)

Параметры процесса по результатам фармацевтико-технологических испытаний

Геометрические размеры, форма, масса дозированной формы

Прочность на раздавливание

Истираемость

Распадаемость

Структурно-механические свойства:

Сила компактирования (сжимаемость) порошков

Прессуемость гранул

Сила разделения двуслойных таблеток

Сила выталкивания таблеток из блистера



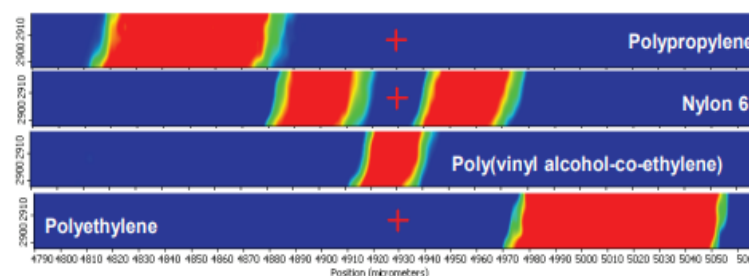
ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ

- Определение состава и толщины моно- и комбинированных полимерных пленок
- FT-IR (ИК-Фурье спектроскопия)
- Рамановская спектроскопия
- Определение содержания кислорода в первичной упаковке

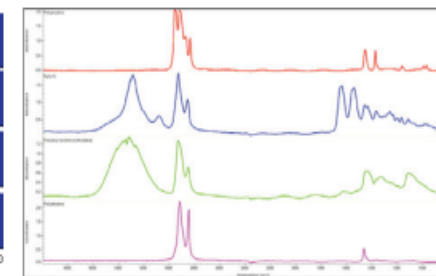


Волоконно-оптический датчик кислорода

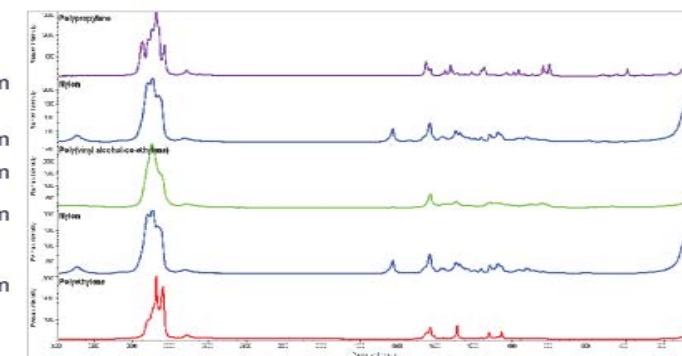
FT-IR profile images showing components distributions



Component spectra



33 µm
18 µm
12 µm
18 µm
43 µm



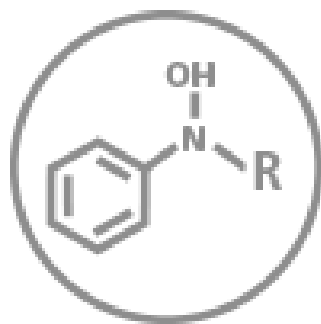
5. Физико-химические, химико-аналитические характеристики

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФИЛЯ РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ, ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

- Сертификаты качества референта и препаратов-аналогов
- Монографии ведущих фармакопей
- Исследование стресс-стабильности, ускоренной и долгосрочной стабильности, контроль образцов RLD на конце срока годности



Genotoxic
Impurities



Organic
Impurities



Elemental
Impurities

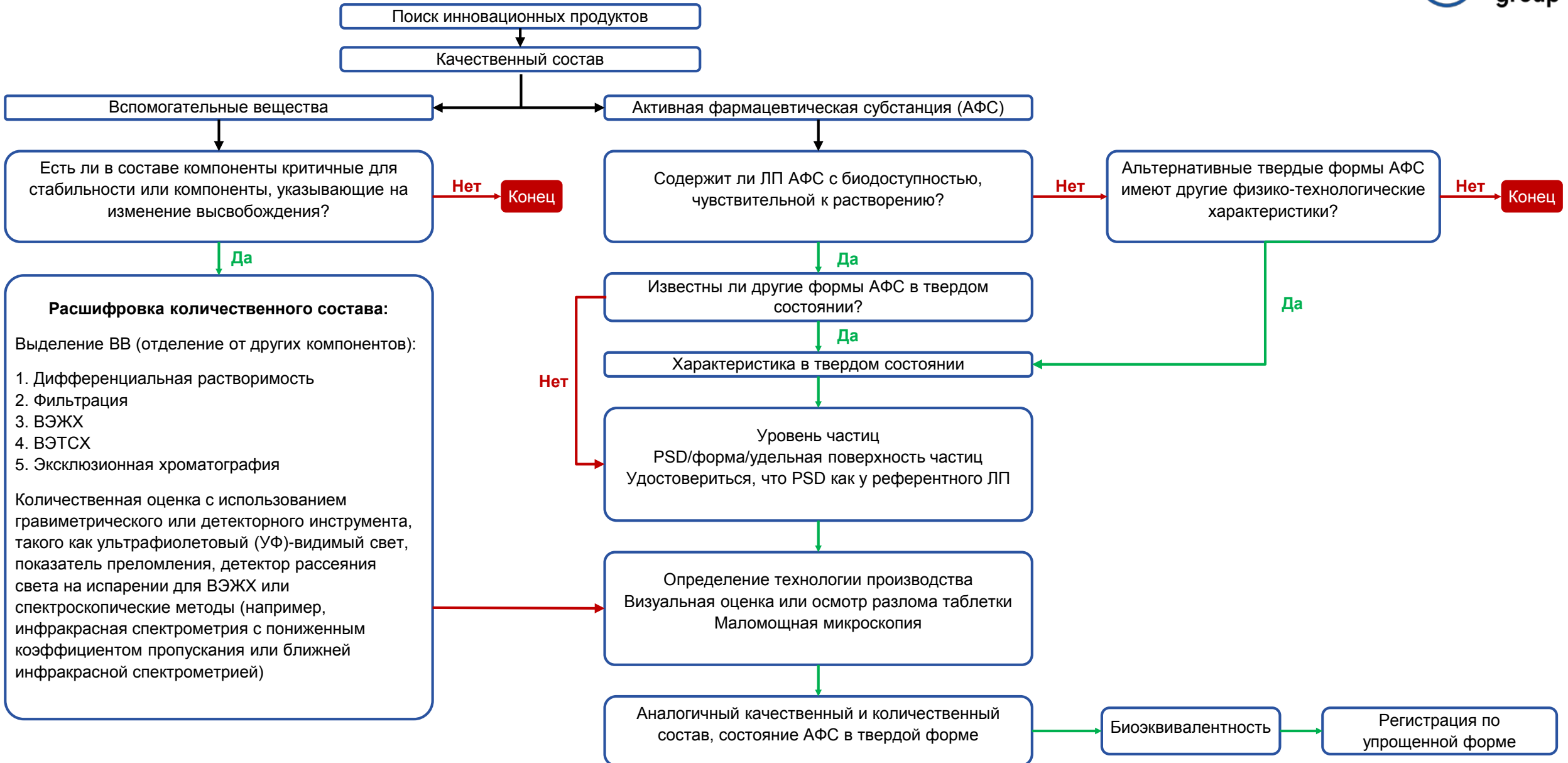


Impurities
from
Packaging



Residual
Solvents

Дерево решений для выполнения реверс-инжиниринга



ЧТО В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕВЕРС-ИНЖИНИРИНГА / ДЕФОРМУЛЯЦИИ?

- Целостное понимание характеристик референта, его состава, физических свойств, характеристик АФС в его составе – Основа для формирования Целевого Профиля Качества Препарата (QTTP)
- Полученные знания свойств и характеристик АФС как из литературно-документальных источников, так и инструментальным путем – Основа стратегии управления рисками дальнейшей формуляции дженерика

НУЖНО ЛИ ВСЁ-ТАКИ ПРОВОДИТЬ РЕВЕРС-ИНЖИНИРИНГ / ПРЕФОРМУЛЯЦИЮ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ГЕНЕРИКА?

Плюсы

- Формирование Целевого Профиля Качества Разрабатываемого Препарата (QTTP)
- Управление биофармацевтическими и технологическим рисками, обеспечение терапевтической эффективности и безопасности препарата
- Понимание возможных причин нестабильности, роста примесей в препарате при хранении в течение срока годности
- Демонстрация регулятору высокого уровня фармацевтической разработки в составе ОТД на препарат
- Возможность продажи лицензии на препарат заинтересованным компаниям, демонстрация им высокого уровня фармацевтической разработки

Минусы

- Нет определенной стратегии исследований, для каждого ЛП индивидуальный подход
- В некоторых случаях достаточно простой оптимизации, деформуляция может увеличить сроки и стоимость разработки при неправильно сформулированном подходе



Нягматуллина Виктория – инженер-технолог отдела формуляции Департамента фармацевтической технологии ООО "ПФК "Алиум" (входит в ООО "Биннофарм Групп")

**Аспирант МГУ им. М.В. Ломоносова
Специальность 3.4.1. «Промышленная фармация и технология получения лекарств»**

Тел.: +7 (495) 510-32-88, доб. 2097
Моб.: +7 (908) 343-50-76

e-mail: vnyagmatullina@binnopharmgroup.ru
v.nyagmatullina@gmail.com