

03-05 июля 2024, Санкт-Петербург



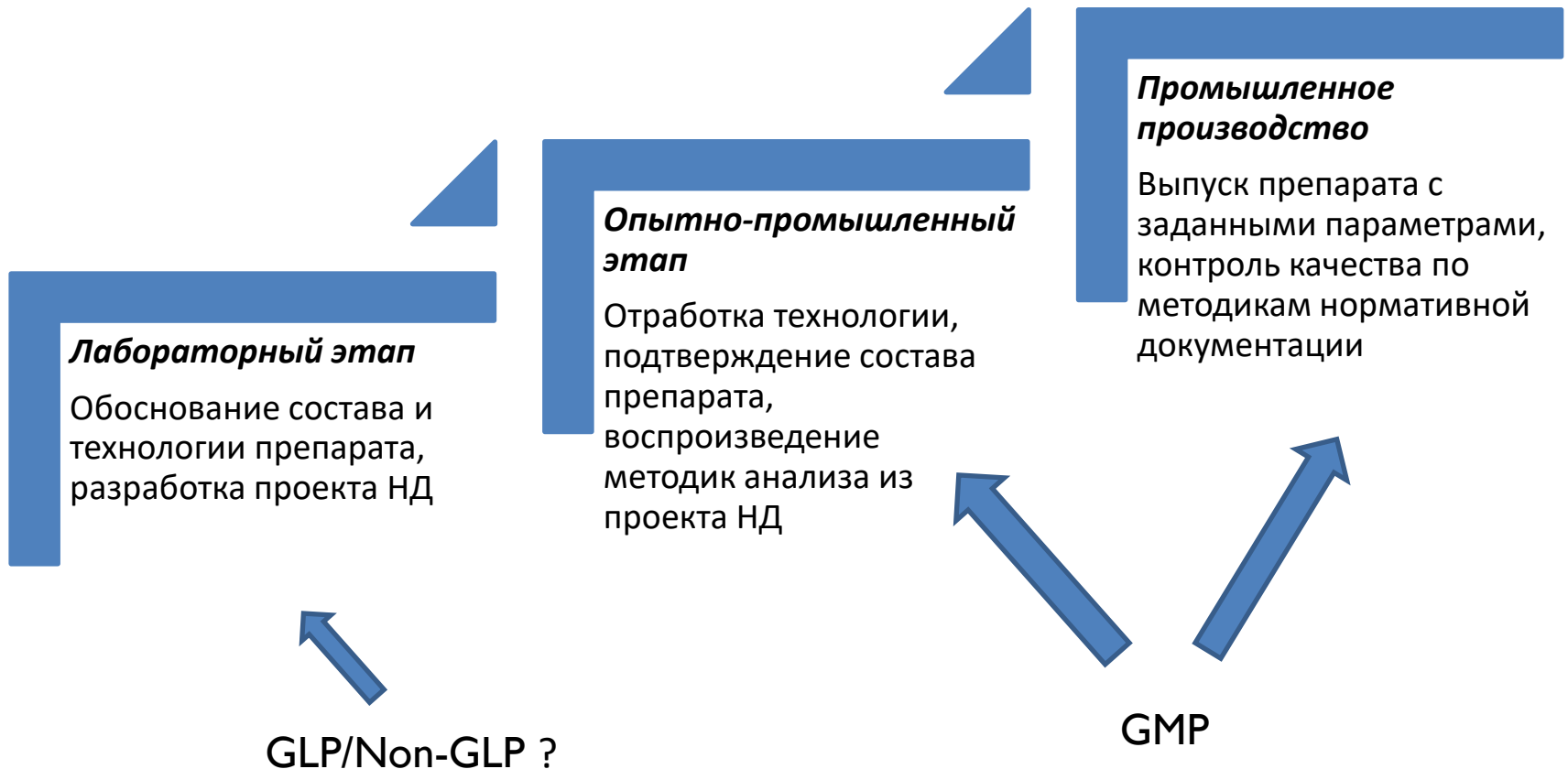
Целевой профиль качества лекарственного препарата, выбор критических показателей качества



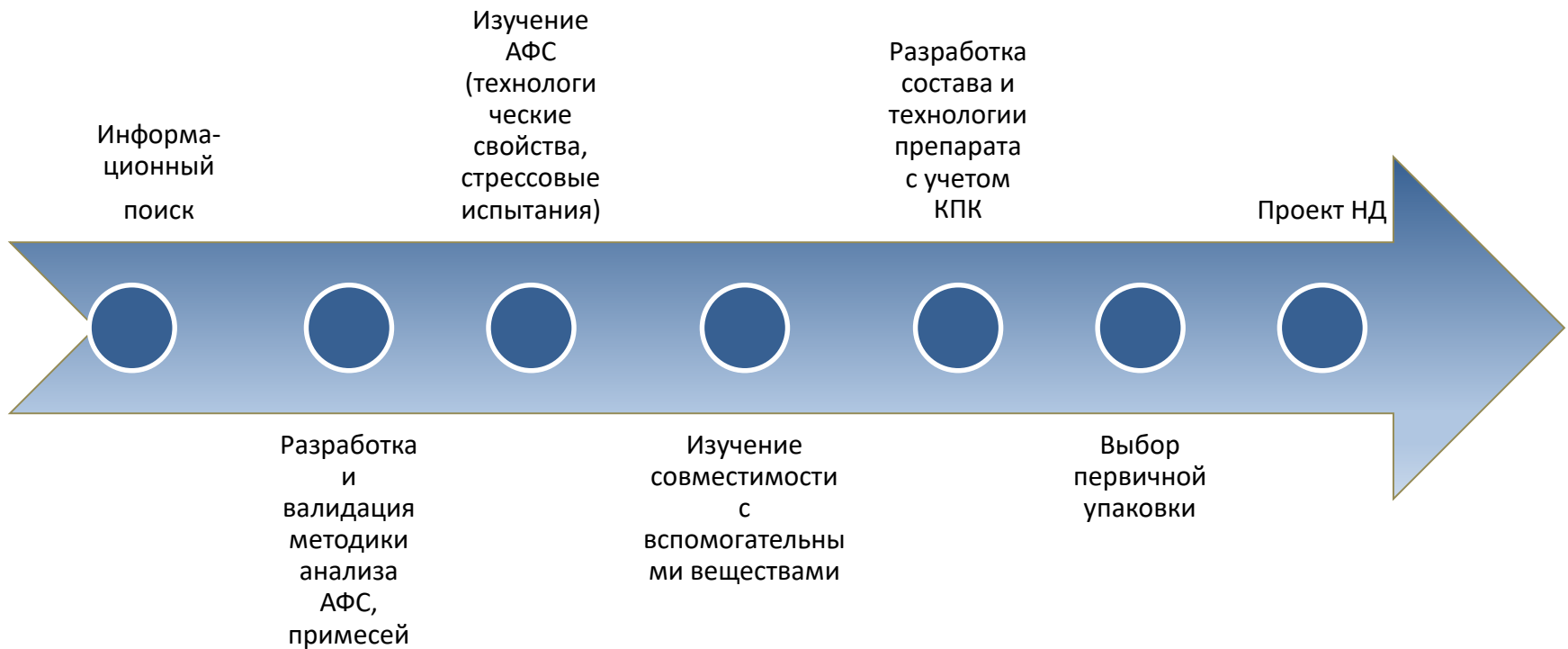
Карлина М.В., к.биол.наук, руководитель отдела технологии,
кинетики и анализа лекарственных средств

Фармацевтическая разработка

комплексные экспериментальные исследования, направленные на научное обоснование состава лекарственного препарата в данной лекарственной форме, производственного процесса и его контроля в целях обеспечения необходимых функциональных характеристик, а также выбора упаковочных материалов



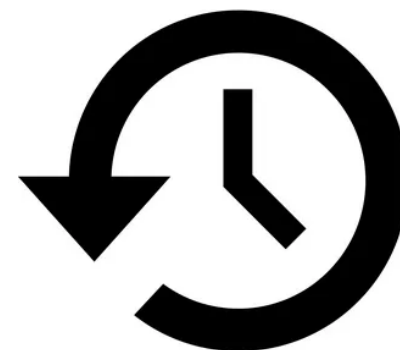
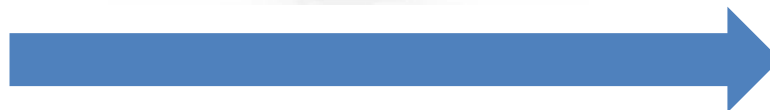
Этапы лабораторной фармацевтической разработки



Лабораторный этап фармацевтической разработки – основа создания качественного и эффективного препарата

Лабораторный этап фармацевтической разработки

Что если данные
недостоверны?



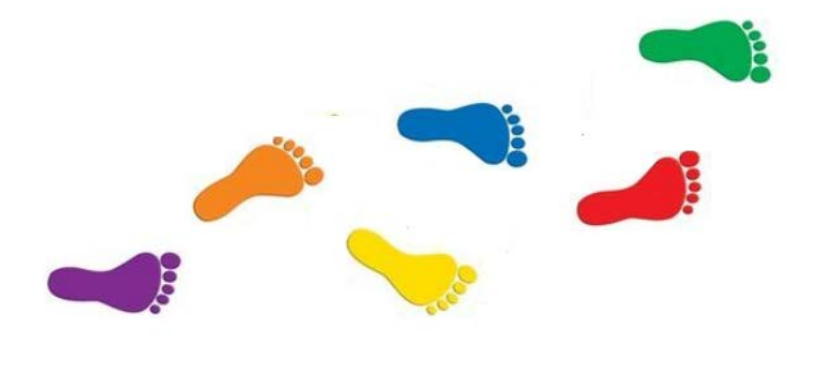
Система менеджмента качества должна быть!!!

ГОСТ 33044-2014

Главная задача —
обеспечить возможность
полного прослеживания и
восстановления всего хода
исследования.

ГОСТ 17025-2019

Главная задача - обеспечить
возможность **получать**
достоверные результаты.




СМК

Основные составляющие обеспечение качественной работы лаборатории




В лабораториях, занимающихся фармацевтической разработкой, должно быть обеспечено

Идентификация и прослеживаемость объектов исследования, реактивов, стандартных образцов



Валидация и верификация используемых аналитических методик



Прослеживаемость выполняемых работ

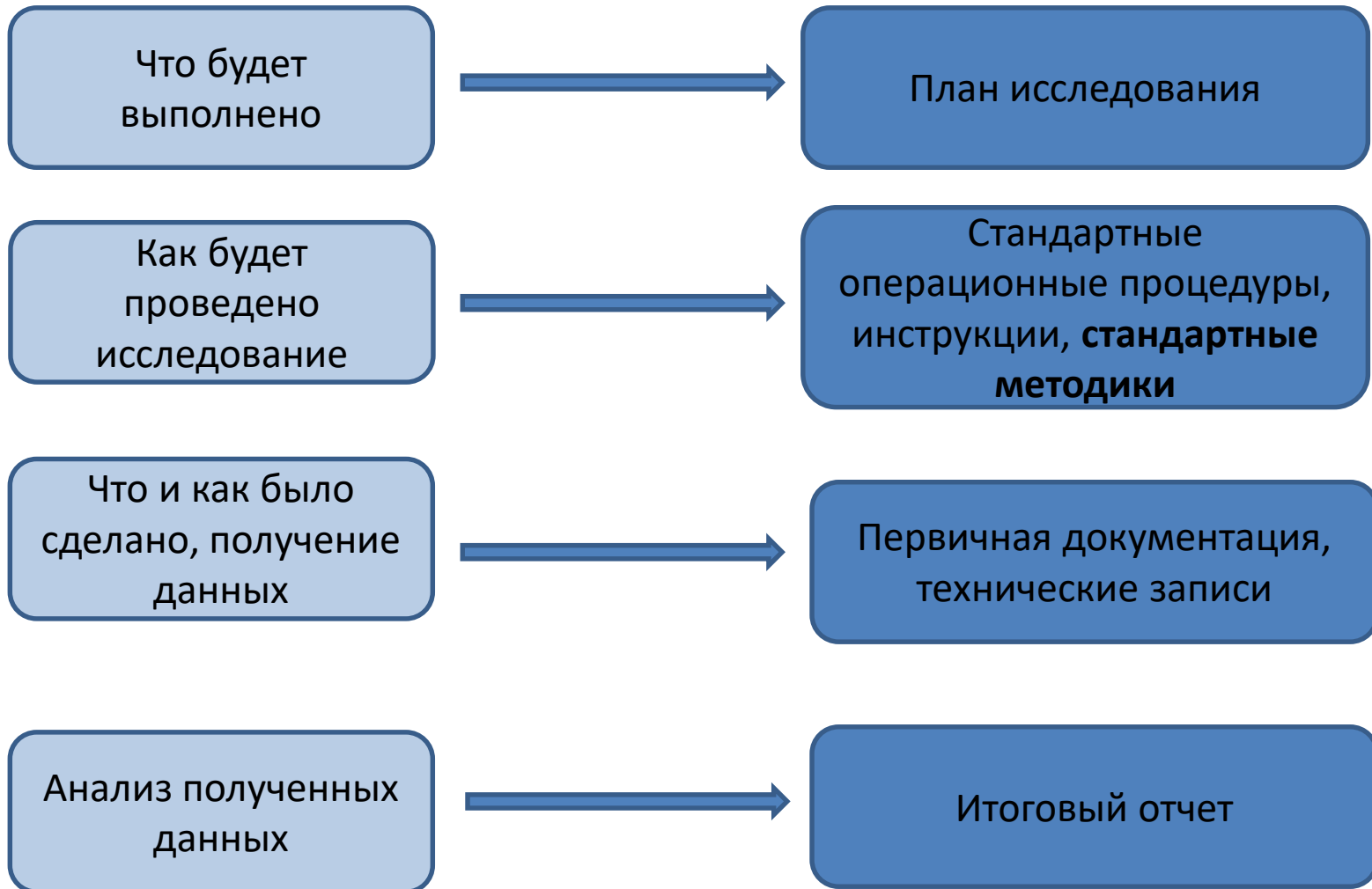


Контроль качества выполняемых работ



Получение достоверного результата

Документация лаборатории. Ключевые документы лабораторного этапа фармацевтической разработки



Разработка лекарственного препарата

Концепция Quality by Design или «программируемое качество»

системный подход к разработке лекарственных препаратов, основанный на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества



Целевой профиль качества препарата (ЦПКП)

- **Объект**
- **Целевая популяция**
- **Способ приема**
- **Лекарственная форма**
- **Профиль растворения**
- **Дозировки действующих веществ**
- **Условия хранения и срок годности**
- **Упаковка**
- **Показатели качества лекарственного препарата** (описание, количественное определение, примеси, однородность дозирования, микробиологическая чистота, распадаемость и др.)
- **инструмент планирования разработки препарата**
- **требует контроля и своевременного обновления в ходе проведения фармацевтической разработки**



ЦПКП для воспроизведенного препарата

Элемент ЦПКП	Основания для выбора
Лекарственная форма	Требования фармацевтической эквивалентности. Аналогичная оригинальному препарату
Путь введения	Аналогичный оригинальному препарату
Дозировка	Требования фармацевтической эквивалентности. Обеспечение эффективности и безопасности
Стабильность	Не менее срока, установленного для оригинального препарата. На первом этапе минимальный срок для подачи на регистрацию
Упаковка	Обеспечение стабильности препарата и соответствие потребительским характеристикам
Параметры качества	Требования фармацевтической эквивалентности
Способ применения	Требования эквивалентности. Аналогичный оригинальному препарату
Фармакокинетика	Требования к биоэквивалентности. Необходимо обеспечить биодоступность и эффективность аналогичную оригинальному препарату

ЦПКП для оригинального или гибридного препарата

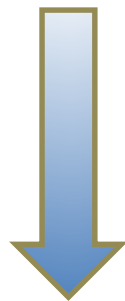
Элемент ЦПКП	Основания для выбора	
	На этапе идеи препарата	В процессе фармацевтической разработки
Лекарственная форма	Удобство приема, маркетинговые исследования, предварительные данные о ФК (если есть)	Данные о совместимости веществ, стабильности ЛФ, данные ФК прототипов составов
Путь введения	Планируемые схемы лечения, предварительные данные о ФК (если есть)	Возможно изменение изначально запланированного пути введения в зависимости от результатов ФР и ДКИ
Дозировка	Предварительные данные ДКИ для действующего вещества	Уточненные данные ДКИ для разрабатываемой лекарственной формы
Способ применения	Предварительные данные ДКИ для действующего вещества	Уточненные данные ДКИ для разрабатываемой ЛФ

ЦПКП для оригинального или гибридного препарата

Элемент ЦПКП	Основания для выбора	
	На этапе идеи препарата	В процессе фармацевтической разработки
Параметры качества препарата	Требования ОФС к планируемой к разработке ЛФ и действующему веществу	Изменяются при изменении ЛФ и производителя действующего вещества
Упаковка	Соответствие потребительским характеристикам	Данные по стабильности вещества и лекарственной формы в различных видах упаковки
Стабильность	Желаемые ориентировочные сроки для подобных веществ и лекарственных форм	Срок установленный в ходе изучения стабильности конкретного ЛП

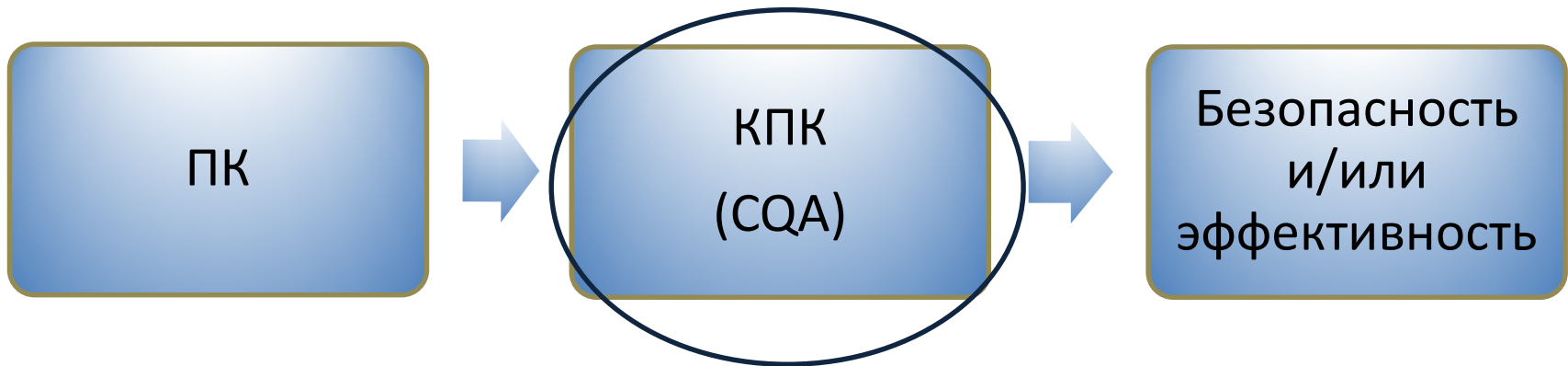
Критические показатели качества (КПК)

КПК – физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство, которое должно соответствовать установленным допускам, диапазону или характеру распределения для достижения желаемого уровня качества продукта.



На стадии лабораторной фармацевтической разработки КПК могут включать технологические аспекты и требования ОФС к разрабатываемой лекарственной форме или требования нормативной документации на оригинальный препарат

Пример: выбор КПК в общем виде для твердых ЛФ



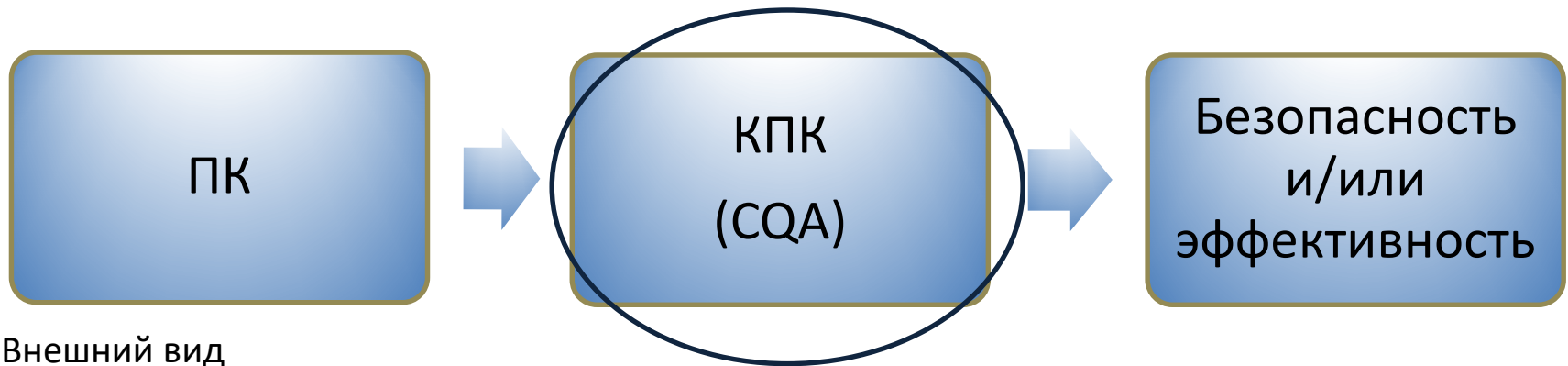
Прочность
Распадаемость
Растворение
Внешний вид
Количественное определение
Однородность дозирования
Примеси
СТКР (для генериков)

Количественное определение
Примеси
Растворение/распадаемость
Однородность дозирования

Фармакокинетика
Фармакологические свойства
Токсичность

СМК: СОП, инструкции, стандартные методики

Пример: выбор КПК в общем виде для парентеральных ЛФ



Внешний вид
Прозрачность
Цветность
рН
Осмолярность
Количественное определение
Примеси
Стерильность
Пирогенность

Количественное определение
Примеси
рН
Прозрачность

Фармакокинетика
Фармакологические свойства
Токсичность

СМК: СОП, инструкции, стандартные методики

Изменение ЦПКП на этапе преформуляционных исследований. Пример 1

Элемент ЦПКП	Этап идеи препарата	Изменения в результате данных, полученных в ходе ФР
Лекарственная форма	Быстрорастворимая шипучая таблетка	Растворимые таблетки на основе водорастворимых полимеров
Путь введения	перорально	перорально
Дозировка	АФС 1 + АФС 2 3 мг + 1 мг	АФС 1 + АФС 2 3 мг + 1 мг требуется улучшение растворимости АФС 1
Стабильность	2 года	2 года
Упаковка	Контурная ячейковая упаковка (пленка ПВХ и фольги алюминиевой)	Контурная ячейковая упаковка (материал комбинированный полиэтилен и фольга алюминиевая)
КПК	Количественное определение, примеси, распадаемость, однородность дозирования	Количественное определение, примеси, распадаемость, однородность дозирования
Способ применения	Растворить в воде перед приемом	Растворить в воде перед приемом

Изменение ЦПКП на этапе преформуляционных исследований. Пример 2

Элемент ЦПКП	Этап идеи препарата	Изменения в результате данных, полученных в ходе ФР
Лекарственная форма	Раствор для инъекций	Раствор для инъекций
Путь введения	Внутривенный	Внутривенный
Дозировка	10 мг/мл	60 мг/мл
Стабильность	3 года	3 года
Упаковка	Флаконы из нейтрального стекла укупоренные резиновой пробкой и обкатанные алюминиевыми колпачками	Ампулы из нейтрального стекла
КПК	Количественное определение, примеси, рН, прозрачность	Количественное определение, примеси, рН, прозрачность
Способ применения	Внутривенно струйно	Внутривенно струйно

ЦПКП начальный этап фармацевтической разработки

- ✓ ЦПКП– заранее сформулированное резюме характеристик качества лекарственного препарата, которые в идеале будут достигнуты, чтобы обеспечить запланированный уровень качества, с учетом безопасности и эффективности лекарственного препарата
- ✓ Потенциальные КПК лекарственного препарата, выведенные из ЦПКП и (или) предварительных знаний, используются для ориентирования разработки препарата
- ✓ ЦПКП и перечень потенциальных КПК может меняться с увеличением знаний о действующем веществе и разрабатываемом препарате, в процессе выбора состава и технологии препарата, а также процесса его производства

Спасибо за внимание!

