

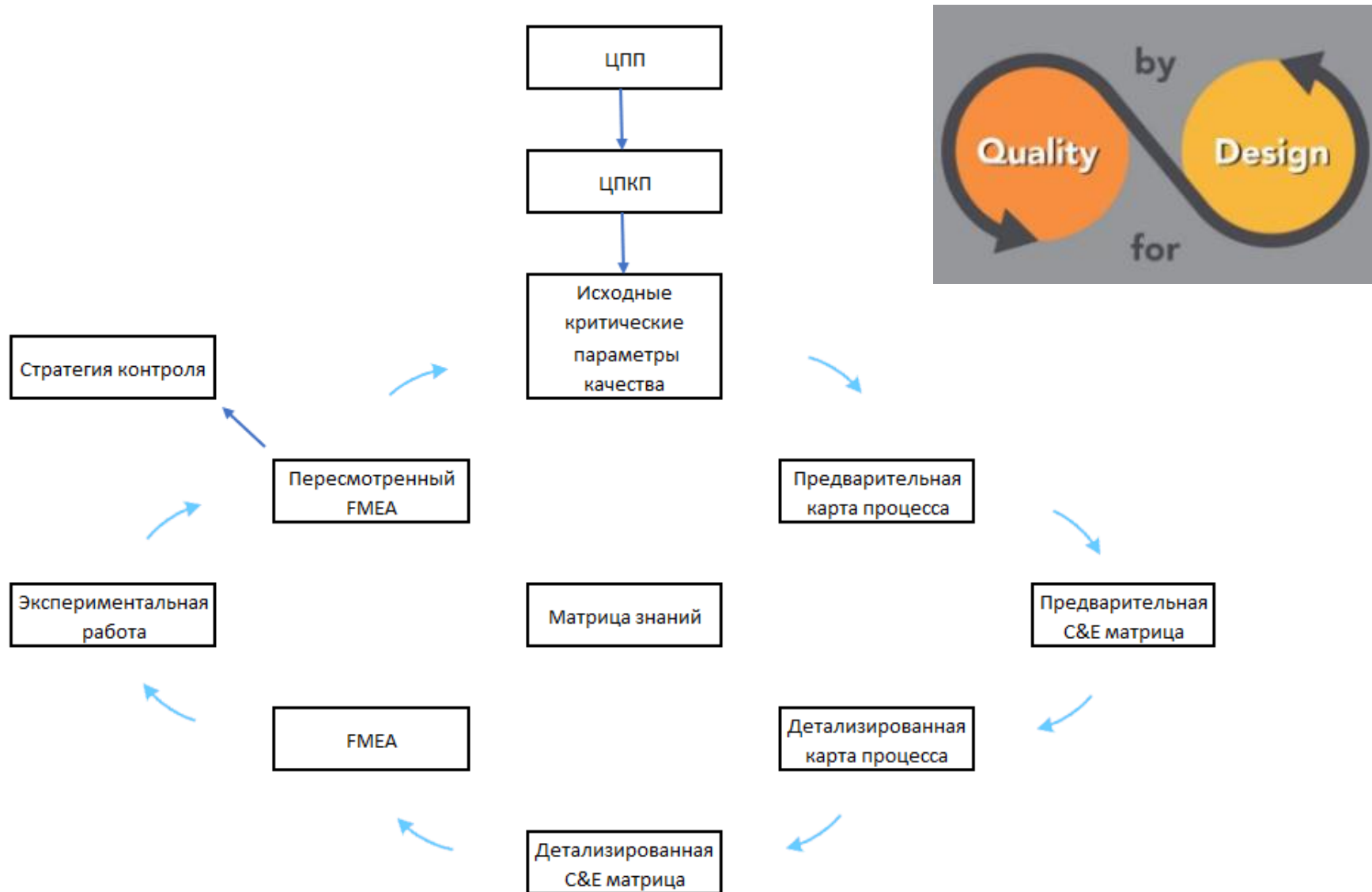
Целевой профиль
качества
продукта.

Case study:
назальный спрей
системного
действия

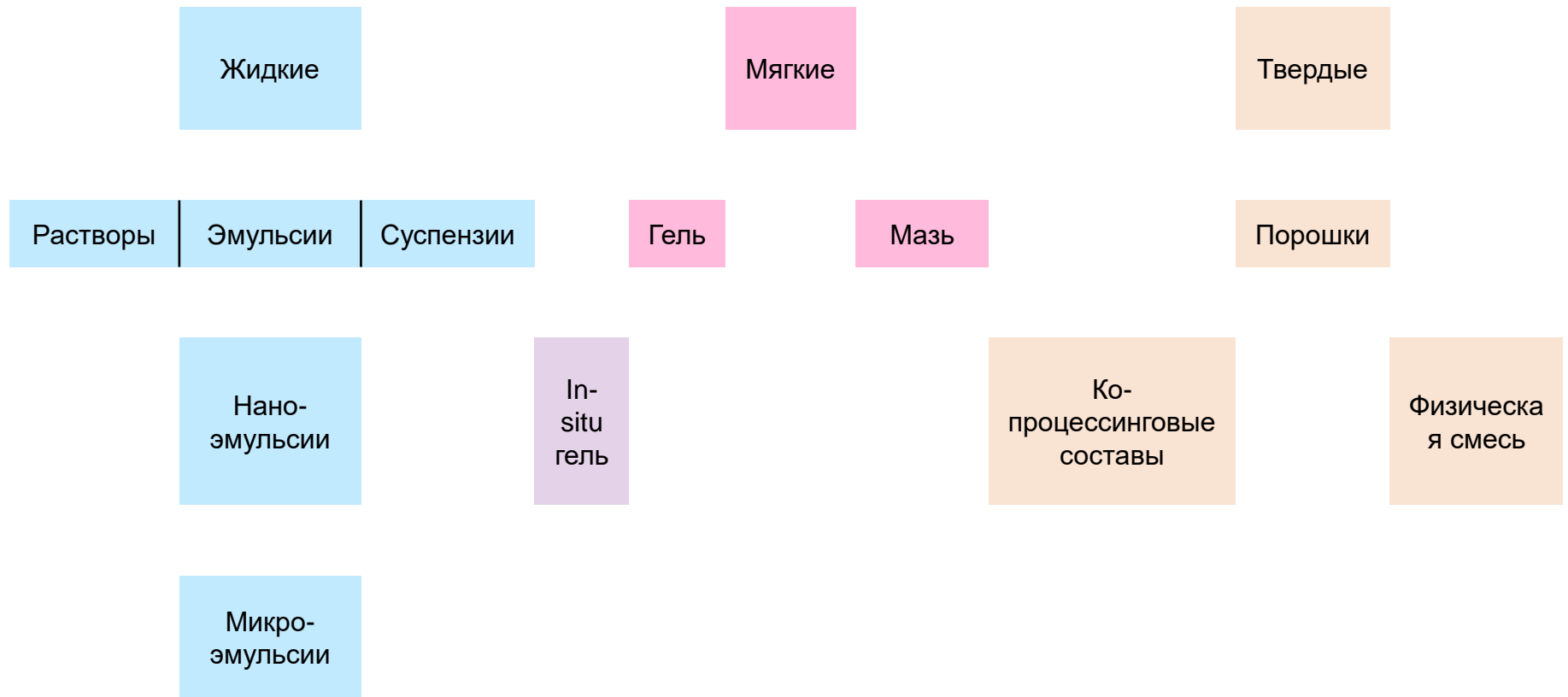
by Vlasenko I.



Место ЦПКП в концепции QbD



Разнообразиие назальных форм



Местное действие

Системный эффект

Доставка в мозг

Разнообразие дозирующих устройств



Тестостерон
(назальный гель)



Диазепам
(однодозовый)



Глюкагон
(порошок, назальный
спрей)



Суматриптан
(порошок, назальный спрей)



Эскетамин
(двудозовый)



Дигидроэрготамин

Преимущества и ограничения назальных форм



Неинвазивный	Может вызывать местное раздражение
Возможность быстрой абсорбции (высокая васкуляризация и проницаемость сосудов) → быстрый эффект	Ограниченный объем носовой полости (невозможен прием больших доз)
Большая площадь абсорбции	Ограниченное время нахождения (мукоцилиарный клиренс)
Возможность прямой доставки в мозг	Эффект может зависеть от внешних условий
Отсутствие эффектов первого прохождения	Может вызывать риниты
Эффект не зависит от приема пищи	Ограничение по компонентам, обладающих выраженным запахом и/или вкусом
Отсутствие метаболизма ЖКТ	Ограничение по пределам pH и осмолярности

Возможные терапевтические области применения

Включая, но не ограничиваясь

Иммунология – вакцины и другие иммуномодуляторы

Кардиология – тахикардия, аритмия, гипо- и гипертензия

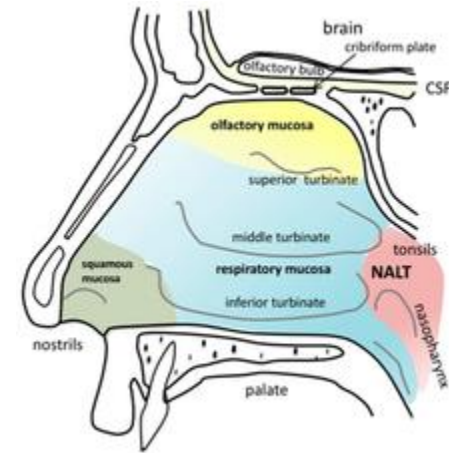
Неотложная помощь – передозировка, анафилактический шок

Неврология – эпилепсия, обезболивание

Репродуктивная медицина – тестостерон, пептидные гормоны

Эндокринология – пептиды

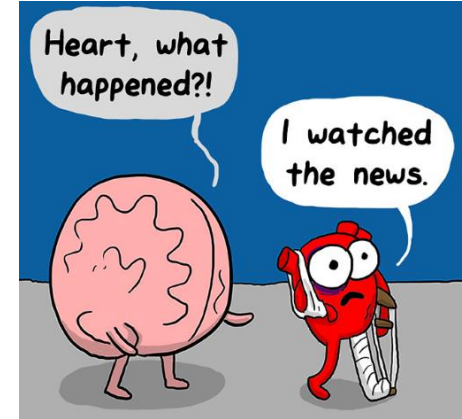
Офтальмология – синдром сухого глаза, атрофия оптического нерва



Case study

Цель: разработать назальный ЛП для экстренной терапии

Исходные данные:



- ЛП со схожим эффектом доступны в виде инъекционных и пероральных лек.форм
- Действующее вещество подвержено эффекту первого прохождения, наступление эффекта (для пероральных форм) зависит от состояния ЖКТ (в том числе разная абсорбция в случае приема после еды или натощак)
- Действующее вещество имеет ограниченную растворимость, чувствительно к свету, достаточно стабильно в водных растворах

Клинические аспекты ЦП(К)П

Элемент ЦПП	Описание ЦПП	Элемент ЦПКП	Описание ЦПКП
Неудовлетворенная потребность	Необходимость в быстром наступлении эффекта, возможность использования при наличии проблем с ЖКТ	Не применимо	
Профиль польза / риск	Лучше, чем у референта: более быстрый эффект; такая же эффективность; вероятно безопаснее и с лучшей переносимостью ввиду отсутствия воздействия на ЖКТ	Не применимо	
Преимущества для пациентов	Удобнее; более быстрое наступление эффекта; отсутствие задержки абсорбции	Не применимо	
Препарат сравнения / стандартная терапия	Коммерчески доступный пероральный препарат	Не применимо	
Группа пациентов	Взрослые	Да	Объем дозы и размер дозатора соответствует анатомии взрослого человека
Путь введения	Назальный	Да	
Режим дозирования	Одна доза для экстренной терапии. Повторная доза может быть принята через как минимум 2 часа при недостаточном эффекте от первой дозы	Да	Упаковка / дозатор должны обеспечивать режим дозирования. В случае многодозовой упаковки следует учитывать частоту наступления состояния, необходимость повторной прокачки, обеспечение стабильности при использовании
Продолжительность терапии	Препарат для экстренной терапии	Да	
Среда использования (дом / медицинское учреждение)	Дома, при перемещениях	Да	Использование препарата должно быть удобно для пациента (или заботящегося о нем человека). Требуемое усилие нажатия на дозатор должно быть достаточно небольшим, но при этом дозатор не должен срабатывать при неосторожном прикосновении
Начало действия	В первые минуты после применения (менее чем через 30 минут)	Да	Использование усилителей проницаемости для быстроты достижения эффекта и повышения абсорбции
ФК профиль	Tmax менее 1 ч., вероятно улучшенная биодоступность	Да	

Аспекты препарата ЦП(К)П

Элемент ЦПП	Описание ЦПП	Элемент ЦПКП	Описание ЦПКП
Лекарственная форма	Спрей назальный дозированный	Да	Соответствие фармакопейным требованиям и/или руководствам, рекомендациям и/или более жесткие требования
Состав и ограничения в отношении вспомогательных веществ	Состав должен быть дозироваться коммерчески доступными дозаторами, изотоничный или гиперосмолярный, pH 4,5-6,5, соответствовать по микробиологической чистоте. Вспомогательные вещества должны быть безопасными для назального применения	Да	Состав должен быть низковязким раствором, включать регуляторы pH (5,0-6,0), усилители проницаемости, антимикробный консервант; может содержать соразтворители, солюбилизаторы, регуляторы вязкости и мукоадгезивные вещества. Вспомогательные вещества должны быть одобрены для назального или/и офтальмологического применения (или подтвердить безопасность собственными исследованиями)
Дозировка	Эквивалентна референтному препарату	Да	Эквивалентность дозировки должна быть показана в исследованиях терапевтической или/и фармакокинетической эквивалентности (C _{max} , AUC)
Размер дозы	0,1 мл или 0,2 мл	Да	Необходимо обеспечить растворение терапевтической дозы в ограниченном объеме
Срок годности	Не менее 2 лет (оптимально - 3 года)	Да	Стабильный состав (совместимость ингредиентов), достаточная антимикробная эффективность консервантов, соответствующая упаковка
Условия хранения	25±2°C (предпочтительно 30±2°C), не замораживать	Да	
Стабильность при использовании	Не менее 1 месяца в условиях долгосрочного хранения	Да	
Первичная упаковка	Одно- или двудозовое дозирующее устройство; многодозовая упаковка: дозирующее устройство с типом укупорки snap-on, флакон из темного стекла или непрозрачного пластика	Да	Материалы упаковки должны быть совместимы с составом (гидролитический класс стекла, соответствие в отношении экстрагируемых и выщелачиваемых веществ). Дозатор должен герметично укупоривать флакон. Упаковка должна учитывать аспекты фотостабильности АФС

Прочие аспекты ЦП(К)П

Элемент ЦПП	Описание ЦПП	Элемент ЦПКП	Описание ЦПКП
Точность дозирования	± 10%	Да	Соответствие фармакопейным требованиям и/или руководствам, рекомендациям и/или более жесткие требования. Робастный дозатор, предварительно установленные требования к праймингу и репраймингу, минимизация риска закупорки дозатора.
Система доставки	Воспроизводимое дозирование при не менее чем 30 нажатиях (для многодозовых), устойчивость в части экстрагируемых и выщелачиваемых веществ	Да	
Стерильность	Не требуется	Да	Соответствующие требования к параметрам микробиологической чистоты
Простота в использовании	Аналогично другим назальным спреям	Не применимо	
Внешний вид	TBD		
Размер упаковки	2 или более дозы	Да	Количество доз указывается в НД, ОХЛП, ЛВ, маркировке. Упаковка должна быть достаточной для того, чтобы вместить необходимое количество доз
Технология производства	Прямое смешивание	Не применимо	
Целевой рынок (страна, сегмент)	Весь мир, розничный сегмент	Да	Следует учитывать специфичные для стран(ы) регуляторные требования, климатические зоны, возможности транспортировки и дистрибуции
Регуляторная стратегия	Гибридный продукт: известная АФС в новой лекарственной форме с новым путем введения	Не применимо	
Аспекты ИС	Патент на состав		

Обеспечение эффективности, безопасности и качества

С точки зрения формуляции

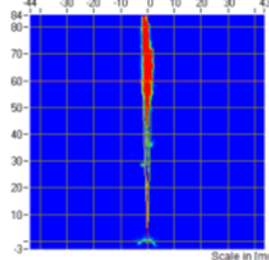
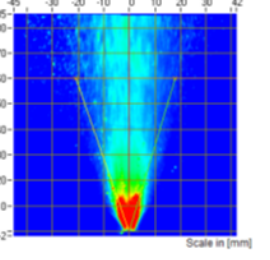
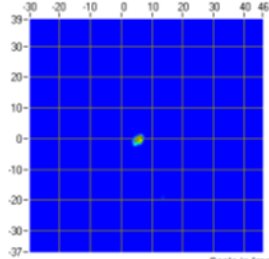
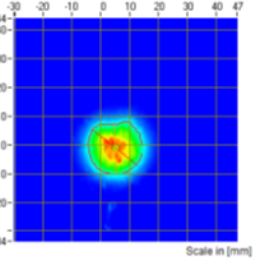
На что влиять	Как влиять (примеры)
Увеличение скорости абсорбции	Усилители проницаемости
	Солубилизаторы и сорастворители
Увеличение степени абсорбции	Мукоадгезивные компоненты
	Компоненты, замедляющие клиренс
	Ингибиторы ферментов
Химическая стабилизация действующего вещества	Антиоксиданты
	Буферные компоненты
	Хелаторы
	Комплексообразователи
Физическая стабилизация композиции	Буферные компоненты
	Регуляторы вязкости, гелеобразователи
	Смачивающие вещества
	Суспендирующие агенты

Назальные препараты= Комбинированные продукты

Состав + Дозирующее устройство

Эффективность, безопасность и качество назального препарата определяется не только действующим веществом и фармацевтической композицией, но и характеристиками системы доставки

Input	Output
Усилие нажатия	Эффективность и безопасность: недостаточность дозы / передозировка
Характеристики насоса (воспроизводимос ть дозирования и пр.)	
Угол распыла	Эффективность: депонирование состава
Распределение капель по размеру	Эффективность и безопасность: депонирование состава
Герметичность упаковки	Безопасность: микробиологическ ие параметры
Экстрагируемые и выщелачиваемые вещества	Качество, эффективность и безопасность
Биосовместимость	

Параметр	Nemera SP270+/ with stone	Nemera SP270+
Геометрия распыла (plume geometry)	 <p>Угол 3,6° Ширина 3,75 мм</p>	 <p>Угол 36,1° Ширина 39,11 мм</p>
Зона распыла (spray pattern)	 <p>Dmin 2,10 мм, Dmax 3,38 мм</p>	 <p>Dmin 17,64 мм, Dmax 20,4 мм</p>