

М. С. Алмакаєв¹, О. Г. Башура¹, Л. М. Сіденко²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² АТ «БІОЛІК», Україна

Оцінювання ризиків на етапі фармацевтичної розробки комбінованого препарату у формі капсул

Мета роботи. Визначення потенційних факторів ризику, пов'язаних із критичними показниками якості комбінованих капсул «Нейронуклеос» для терапії полінейропатій, з використанням методології загального оцінювання ризиків під час планування якості лікарського препарату (ЛП) на етапі фармацевтичної розробки (ФР).

Матеріали та методи. Критичні показники якості ЛЗ, технологічна схема виробництва препарату, критичні параметри якості ЛЗ, критичні контрольні точки процесу виробництва препарату. У роботі застосовано методику причинно-наслідкового аналізу. Кількісне оцінювання факторів ризику виконано методом FMECA.

Результати та їх обговорення. Основне завдання цього дослідження полягало в застосуванні підходу «Quality-by-Design» (QbD) до ФР комбінованого препарату у формі капсул на основі уридин-5-монофосфат динатрієвої солі (УМФ), цитидин-5-монофосфат динатрієвої солі (ЦМФ), вітаміну В₆, тіоктової кислоти і магнію лактату дигідрату. Для кращої комплаєнтності пацієнтів та якості продукції було визначено цільовий профіль якості, який постає основою планування ФР, і критичні показники якості ЛЗ (CQAs), пов'язані з безпекою і ефективністю продукції. Проведено оцінювання критичності кожного CQA за спеціально створеною шкалою. Доведено, що через мінімальну кількість УМФ і ЦМФ в капсулі можливість їх розкладання та зростання домішок показники «Кількісний вміст», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Сторонні домішки» визначають як власне CQA. Визначено критичні показники якості матеріалів (CMAs) і наведено характеристики, необхідні для їх контролю, щоб гарантувати отримання очікуваної якості продукту. Проведено первинне оцінювання ризиків показників якості субстанцій діючих речовин. Доведено, що розмір частинок впливає на однорідність, кількісний вміст АФІ і розчинення в FPP, а також виявлено, що розчинність діючих субстанцій має високий ризик під час проведення тесту «Розчинення». Для визначення потенційних факторів, які значною мірою впливають на якість препарату, встановлено максимальну кількість факторів і побудовано діаграму Ісікави. Виявлено фактори ризику, пов'язані з якістю і сумісністю діючих речовин, діючих і допоміжних речовин та якістю первинного пакування, умовами виробництва, контролем якості препарату, технологічним процесом. Ці чинники є причинами ризику і можуть призвести до ситуації з негативними наслідками для якості лікарського засобу. Оцінювання виробничого процесу методом FMECA дозволило визначити вплив операцій технологічного процесу на CQA.

Висновки. На етапі ФР комбінованого ЛП у формі капсул визначено потенційні критичні показники якості препарату й оцінено критичні параметри якості вихідних компонентів і властивостей продукту, ідентифіковано, проаналізовано та оцінено найбільш імовірні ризики для якості препарату. Подальші дослідження доцільно спрямувати на формування валідаційного плану та його реалізацію з метою визначення найважливіших контрольних точок технологічного процесу препарату.

Ключові слова: фармацевтична розробка; QbD; оцінювання ризиків; діаграма Ісікави; критичний показник якості

M. S. Almakhaiev¹, O. G. Bashura¹, L. M. Sidenko²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Joint Stock Company BIOLIK, Ukraine

The risk assessment of the combined medicine in the capsule dosage form at the pharmaceutical development stage

Aim. To determine the potential risk factors associated with the critical quality indicators of the combined medicine "Neuronucleos" in the capsule dosage form for the treatment of polyneuropathies using the general risk assessment methodology while planning the drug quality at the stage of pharmaceutical development (PD).

Materials and methods. The series of the combined medicine "Neuronucleos" in the capsule dosage form, critical indicators of the drug quality, the flowchart of the drug production, critical control points of the drug manufacturing process were developed. The method of causality was used. The quantitative assessment of risk factors was carried out using the FMECA methodology.

Results and discussion. The main objective of this study was to apply the Quality-by-Design (QbD) approach to PD of the combined medicine in the capsule dosage form based on uridine-5-monophosphate disodium salt (UMP), cytidine-5-monophosphate disodium salt (CMF), vitamin B₆, thioctic acid and magnesium lactate dihydrate. For better patient compliance and the product quality, a target quality profile as a base for PD planning, as well as critical quality attributes (CQA) related to the product safety and efficacy were determined. The criticality of each CQA was assessed using a special scale. It was shown that "Quantitative content", "Uniformity of dosage units", "Dissolution", "Impurities" were defined as the most CQA due to the minimum amount of UMF and CMF in the capsule and the possibility of their decomposition and increase in the quantity of impurities. The critical attributes of materials (CMA) were identified, and the characteristics required to control them were determined in order to ensure the expected product quality.

The primary assessment of the quality indicator risks of the active ingredients was performed. It was found that the particle size affected the homogeneity, the quantitative content of API and dissolution in FPP, and it was shown that the solubility of active substances had a high risk when performing the "Dissolution" test. To determine the potential factors with a significant impact on the drug quality the maximum number of factors was found, and the Ishikawa diagram was constructed. The risk factors associated with the quality and compatibility of active substances and excipients, the quality of primary packaging, production conditions, the drug quality control and the technological process were identified. These factors are the causes of risk and can lead to a situation with negative consequences for the quality of a medicinal product. The FMECA process assessment allowed us to determine the impact of the manufacturing process on the CQA.

Conclusions. At the stage of PD for the combined medicine in the capsule dosage form the potential critical indicators of the drug quality have been determined. The critical parameters of the quality of the initial components and the properties of the product have been assessed; the most probable risks for the drug quality have been identified, analyzed and assessed. Further research is advisable to focus on studying the effect of process parameters on critical parameters of the product quality and assessing risks for quality and creating a validation plan and its implementation.

Key words: *pharmaceutical development; QbD; risk assessment; Ishikawa diagram; critical quality indicator*

М. С. Алмакаев¹, А. Г. Башура¹, Л. Н. Сиденко²

¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

² АО «БИОЛЕК», Украина

Оценка рисков на этапе фармацевтической разработки комбинированного препарата в форме капсул

Цель работы. Определение потенциальных факторов риска, связанных с критическими показателями качества комбинированного препарата в форме капсул «Нейруноклеос» для терапии полинейропатий, с использованием методологии общего оценивания рисков при планировании качества лекарственного препарата (ЛП) на этапе фармацевтической разработки (ФР).

Материалы и методы. Критические показатели качества ЛС, технологическая схема производства препарата, критические параметры качества ЛС, критические контрольные точки процесса производства препарата. В работе использована методика причинно-следственной связи. Количественная оценка факторов риска проведена методом FMECA.

Результаты и их обсуждение. Основная задача настоящего исследования состояла в том, чтобы применить подход «Quality-by-Design» (QbD) к ФР комбинированного препарата в форме капсул на основе уридин-5-монофосфат динатриевой соли (УМФ), цитидин-5-монофосфат динатриевой соли (ЦМФ), витамина В₆, тиоктовой кислоты и магния лактата дигидрата. Для лучшей комплаентности пациентов и качества продукции был определен целевой профиль качества, который является основой планирования ФР, и критические показатели качества ЛС (CQAs), связанные с безопасностью и эффективностью продукции. Проведена оценка критичности каждого CQA по специально созданной шкале. Показано, что из-за минимального количества УМФ и ЦМФ в капсуле, возможности их разложения и роста примесей «Количественное содержание», «Однородность дозированных единиц», «Растворение», «Посторонние примеси» определяются как собственно CQA. Определены критические показатели качества материалов (CMAs) и установлены характеристики, необходимые для их контроля, чтобы гарантировать получение ожидаемого качества продукта. Проведена первичная оценка рисков показателей качества субстанций действующих веществ. Установлено, что размер частиц оказывает влияние на однородность, количественное содержание АФИ и растворение в FPP, а также показано, что растворимость действующих субстанций имеет высокий риск при проведении теста «Растворение». Для определения потенциальных факторов, которые оказывают значительное влияние на качество препарата, установлено максимальное количество факторов и построена диаграмма Исикавы. Выявлены факторы риска, связанные с качеством и совместимостью действующих веществ, действующих и вспомогательных веществ, качеством первичной упаковки, условиями производства, контролем качества препарата, технологическим процессом. Эти факторы являются причинами риска и могут привести к ситуации с негативными последствиями для качества лекарственного средства. Оценка производственного процесса методом FMECA позволила нам определить влияние операций технологического процесса на CQA.

Выводы. На этапе ФР комбинированного ЛП в форме капсул определены потенциальные критические показатели качества препарата и оценены критические параметры качества исходных компонентов и свойств продукта, идентифицированы, проанализированы и оценены наиболее вероятные риски для качества препарата. Дальнейшие исследования целесообразно направить на формирование валидационного плана и его реализации с целью определения важнейших контрольных точек технологического процесса препарата.

Ключевые слова: *фармацевтическая разработка; QbD; оценка рисков; диаграмма Исикавы; критический показатель качества*

Вступ. Впровадження нового лікарського препарату (ЛП) в промислову виробництво з дотриманням правил GMP та успішне функціонування фармацевтичної системи якості не є можливі без виконання комплексних науково-експериментальних досліджень, тобто проведення фармацевтичної розробки (ФР). Основним завданням ФР є створення безпечної й ефективного лікарського засобу (ЛЗ), організація якісного

виробничого процесу, який би забезпечив його відтворюваність. У ході ФР потрібно обґрунтувати: вибір виробничого процесу, його контроль і будь-яке вдосконалення процесу для виробництва промислових серій препаратів; вибір придатності обладнання, що використовують для виробництва розроблюваного ЛП; критичні параметри процесу, які треба контролювати, щоб гарантувати необхідну якість ЛП [1].

Сучасний методологічний підхід до ФР окреслено в настанові ICH Q8, а основною його концепцією є «Quality-by-Design» (QbD) [1]. Відповідно до цієї методології створення нового ЛП передбачає декілька етапів. Одним із ключових етапів є загальне оцінювання ризиків, що полягає в ідентифікації небезпеки й аналізі ризиків, пов'язаних з цією небезпекою, та який проводять у ході ФР під час початкових науково-дослідних робіт. Загальне оцінювання ризиків виявляє взаємозв'язки між параметрами процесу, характеристиками матеріалів та критичними показниками якості ЛЗ [2]. Наступним етапом є рішення щодо зниження та/або прийняття ризику, тобто контроль ризику. Метою цього контролю є зниження ризику до прийнятного рівня. Для контролю ризику потрібно визначити: чи не перевищує ризик прийнятного рівня, яких заходів треба вжити для зниження або усунення ризику та задля запобігання виникненню нових ризиків, зумовлених контрольованим ризиком. Підхід QbD було використано нами під час організації процесу ФР комбінованого препарату у формі капсул «Нейронуклеос» для терапії полінейропатії.

Проведений огляд літературних джерел щодо питань застосування сучасного підходу QbD [3, 4] до розроблення ЛП у формі твердих ЛЗ та оцінювання ризиків на стадії ФР засвідчив, що останнім часом не лише зарубіжні вчені [5, 6, 7], а і вітчизняні дослідники [8, 9, 10] спрямовують свої зусилля на розв'язання проблеми забезпечення якості ЛЗ шляхом впровадження системного підходу до реалізації методології управління ризиками відповідно до настанови ICH Q9 [2]. У цих роботах на прикладі ФР конкретних препаратів у формі таблеток (Індопрес, Фенспірид) висвітлено методичний підхід до управління ризиками для якості та продемонстровано застосування методів ідентифікації, аналізу, якісного і кількісного оцінювання виявлених ризиків щодо цільового продукту й технологічного процесу.

ФР комбінованого ЛП «Нейронуклеос» у формі капсул передбачає загальне оцінювання ризиків (виражене у взаємозв'язку якості ЛП та якості сировини і матеріалів, матеріалу пакування, умов і параметрів процесу виробництва) і визначення критичних показників якості ЛП. Активними фармацевтичними компонентами є: уридин-5-монофосфат динатрієва сіль у кількості 2,0 мг; цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль у кількості 5,0 мг виробництва фірми «Шанхай Оріфарм Ко. Лтд.», Китай; тіоктова кислота в кількості 100,00 мг виробництва фірми «Shanghai Modern Pharmaceutical Co., Ltd.», Китай; піридоксину гідрохлорид у кількості 50,0 мг виробництва фірми «DSM Nutritional Products GmbH», Німеччина; магнію лактат дигідрат у кількості 393,00 мг, що відповідає 40 мг магнію виробництва фірми «Моес Кантабрія С.Л.», Іспанія. Кількості зазначено в розрахунку на одну дозу. Субстанції уридин-5-монофосфат динатрієва сіль і цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль не описано в ДФУ і зарубіжних фармакопедях. Тіоктову кислоту, піридоксину гідрохлорид і магнію лактат дигідрат описано в ДФУ і зарубіжних фарма-

копедях. На субстанції діючих речовин розроблено відповідні методи контролю якості (МКЯ) і специфікації.

Метою нашої роботи для планування якості ЛП на етапі ФР було визначення потенційних факторів ризику, пов'язаних з критичними показниками якості комбінованих капсул «Нейронуклеос» для терапії полінейропатії, з використанням методології загального оцінювання ризиків. Діяльність з управління ризиками під час ФР з використанням елементів системного QbD-підходу охоплювала такі етапи: визначення цільового профілю якості препарату (QTPP); ідентифікація критичних параметрів якості ЛЗ (CQAs); визначення критичних показників якості матеріалів (CMAs); ідентифікація факторів ризику, що впливають на CQAs ЛЗ, за допомогою діаграми Ісікави; початкове якісне оцінювання ідентифікованих факторів ризику; кількісне оцінювання факторів ризику методом FMECA; розроблення системи моніторингу контрольних точок; розроблення коригувальних і запобіжних заходів у разі відхилення контрольної точки від критерію прийнятності та за появи ризику.

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень є: критичні показники якості препарату у формі капсул «Нейронуклеос», технологічна схема виробництва препарату, критичні контрольні точки процесу виробництва препарату. Кожному з критичних показників якості надано певний рейтинг з огляду його відносної значущості для здоров'я пацієнта в разі порушення або відхилення від специфікації. Для оцінювання можливих ризиків якості запропоновано десятибальну систему, де 0 – відсутність ризику, 1-4 – низький ступінь ризику, 5-6 – середній ступінь ризику, 7-9 – високий ризик, 10 – дуже високий ризик. Для ідентифікації факторів ризику, що впливають на CQAs ЛЗ, використано метод побудови діаграми причинно-наслідкового зв'язку, відомий як метод К. Ісікави. Загальне оцінювання ризику виробництва препарату «Нейронуклеос» у формі капсул здійснювали із застосуванням методу аналізу видів, наслідків та критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) відповідно до настанови [2].

Кількісне оцінювання величини ризику проведено з урахуванням значення пріоритетності рівня ризику (RPN), оцінку обчислено за формулою:

$$RPN = S \times O \times D,$$

де: S (Severity) – тяжкість наслідку, бали від 1 (незначна) до 5 (катастрофічна); O (Occurrence) – ймовірність виникнення, бали від 1 (майже неможливо) до 5 (дуже часто); D (Detectability) – можливість виявлення, бали від 1 (висока) до 5 (дуже незначна).

Для RPN було визначено відповідні категорії ризику, а саме: RPN від 0 до 14 (незначний ризик) – категорія 1; RPN від 11 до 39 (прийнятний ризик) – категорія 2; RPN від 40 до 69 (значний ризик) – категорія 3; RPN від 70 і вище (неприйнятний ризик) – категорія 4 [11, 12].

Для виконання цієї роботи було сформовано групу з 5 експертів – висококваліфікованих фахівців

одного з фармацевтичних підприємств України, компетентних у питаннях фармацевтичної розробки, які володіють знаннями у сфері управління ризиками, безпеки і вимог GMP під час виробництва твердих лікарських препаратів.

Результати та їх обговорення. Відповідно до методології QbD розроблення нового ЛП складається з кількох етапів. Згідно з рекомендаціями ICH Q8 FR починається з визначення цільового профілю якості препарату (QTPP) – очікуваного набору показників готового фармацевтичного продукту (FPP), що його в ідеалі має бути досягнуто для забезпечення необхідної якості, зокрема безпеки та ефективності, і який є основою для планування розробки препарату. Спираючись на попередні знання щодо властивостей АФІ, ми визначили такі аспекти QTPP, як-от: застосування в клінічних умовах, шлях введення, лікарська форма, система доставляння, потужність дії та дози, системи пакування, наявність домішок, вивільнення, розчинення, мікробіологічна чистота і стабільність. Для розроблюваного ЛП, діючими речовинами якого є уридин-

5-монофосфат динатрієва сіль, цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, вітамін В₆, тіоктова кислота і магній лактат дигідрат, як лікарську форму (ЛФ) можна обрати тверді ЛЗ для орального застосування, оскільки всі АФІ є складними органічними сполуками, що відрізняються за фізико-хімічними властивостями. На нинішньому етапі дослідження з-поміж таких ЛФ обрали капсули. Вибір саме цієї ЛФ зумовлено зручністю застосування та особливостями шляху введення, що полягають у достатньо швидкому прояві фармакологічної дії лікарських речовин, які вивільняються з капсули, і у можливості забезпечити розчинення і всмоктування у ШКТ за короткий проміжок часу. Про переваги цього шляху введення свідчить значне розширення останнім часом номенклатури препаратів у формі капсул.

На наступному етапі загального оцінювання ризиків нами визначено критичні показники якості ЛП відповідно до QTPP, проаналізовано ступінь впливу кожного CQAs на безпеку й ефективність капсул «Нейронуклеос», що подано в табл. 1. Критерії якості

Таблиця 1

CQAs капсул «Нейронуклеос»

Показники якості	Мета	Обґрунтування критичності	Ступінь ризику
Опис	Тверді желатинові капсули № 00 з білим корпусом і білою кришечкою. Вміст капсул – дрібний неоднорідний гранульований порошок світло-жовтого кольору з білими і жовтими вкрапленнями	На колір вмісту капсул впливає склад. Технологія отримання гранул впливає на їхню форму. Невідповідність не впливає безпосередньо на безпеку й ефективність	1
Ідентифікація	Уридин-5-монофосфат динатрієва сіль, цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, піридоксину гідрохлорид, тіоктова кислота, магнію лактат дигідрат	Впливає на безпеку та ефективність для пацієнта	7
Середня маса вмісту та однорідність за масою	0,578 г ± 10 %	Відповідність визначеному значенню уможливує отримання препарату в рамках специфікації. Порушення точності негативно позначиться на таких функціональних характеристиках, як доставлювана доза	5
Розчинення	Не менше 75 % (Q) тіоктової кислоти через 45 хв	Профіль вивільнення діючої речовини є важливий для біодоступності препарату	10
Сторонні домішки	Уридину – не більше 0,3 %; цитидину – не більше 0,3 %; домішки А піридоксину – не більше 0,3 %; домішки В піридоксину (дезоксипіридоксин) – не більше 0,3 %	Межа продуктів розкладання діючих речовин має вирішальне значення для безпеки лікарського препарату. Нормування продуктів деградації відповідає рекомендаціям ICH Q3B	10
Однорідність дозованих одиниць	Приймальне число L1 ≤ 15	Несталість вмісту діючих речовин у дозованих одиницях впливатиме на терапевтичну ефективність препарату	8
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість в 1 г: аеробних бактерій – не більше 10 ³ , грибів – не більше 10 ² . Відсутність <i>E. coli</i> в 1 г	Цей показник безпосередньо впливає на безпеку пацієнта	7
Кількісний вміст АФІ	На 1 капсулу: уридин-5-монофосфат динатрієва сіль – 0,0019-0,0022 г; цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль – 0,0048-0,0055 г; піридоксину гідрохлорид – 0,0480-0,0550 г; тіоктова кислота – 0,0925-0,1075 г; магнію лактат дигідрат (Mg) – 0,0383-0,0417 г	Варіабельність кількісного вмісту впливає на безпеку та ефективність препарату для пацієнта	10

розроблюваного препарату складались із нормованих показників для лікарської форми «Капсули».

Як свідчать дані таблиці 1, для капсул «Нейро-нуклеос» найбільшу критичність мають показники «Кількісний вміст», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Сторонні домішки» насамперед через мінімальну кількість УМФ та ЦМФ у капсулі й через можливість їх розкладання і збільшення домішок. Процес гідролітичної деструкції найбільше залежить від температури і є найкритичніший для ЦМФ. Тест «Розчинення» постає критичним, бо тіоктова кислота є менш розчинною субстанцією в капсульній лікарській формі й належить до 3-го класу за класифікацією БКС. На показник якості «Опис» впливає виробничий процес. Тому цей показник варто контролювати як критичний під час технологічного процесу, що було підтверджено в ході ФР. Показник «Ідентифікація» найважливіший для безпеки

й ефективності препарату, на нього не впливає хоч який виробничий процес, а ймовірність виготовлення препарату без АФІ дуже низька. Проте цей показник вважають високим ризиком під час контролювання специфікації для випуску серії ЛП.

Отже, зазначені показники якості треба враховувати на різних етапах життєвого циклу ЛП і контролювати для забезпечення бажаної якості, безпеки й ефективності продукту.

Наступним елементом QbD для забезпечення якості є визначення критичних показників якості матеріалів (СМAs) (табл. 2) – критичного показника якості матеріалу (вихідної сировини та матеріалів, проміжного продукту, АФІ, ДР, матеріалу пакування), варіабельність якого впливає на СQAs FPP і який, з огляду на зазначене, має бути підданий моніторингу чи контролю для гарантування отримання продукту потрібної якості.

Таблиця 2

Критичні показники якості матеріалу (СМAs)

Об'єкт СМAs	Характеристики
АФІ Магнію лактат дигідрат, тіоктова кислота, піридоксину гідрохлорид *цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, *уридин-5-монофосфат динатрієва сіль	Специфікація – відповідність вимогам ЄР та ДФУ – відповідність вимогам DMF фірми-виробника – in house – додаткові показники: МБЧ, розчинення Методики контролю якості Фармакотехнологічні та морфологічні дослідження Показники, визначувані для цільового контролю
ДР (сорбітол, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний)	Специфікація – відповідність вимогам ЄР та ДФУ – додаткові показники: МБЧ Методики контролю якості Фармакотехнологічні та морфологічні дослідження Показники, визначувані для цільового контролю
Матеріал первинного пакування (тверді желатинові капсули Coni-Snap®, № 00, блістер із плівки полівінілхлоридної прозорої та фольги алюмінієвої друкованої лакованої)	Специфікація – з урахуванням вимог ЄР та ДФУ – з урахуванням параметрів контролю, що їх застосовує виробник – додаткові показники: МБЧ Методи контролю якості Показники, застосовувані за результатами контролю якості, здійсненого виробником матеріалу Показники для контролю під час виробництва
Проміжні та нерозфасовані продукти (СПЦ/НП, СПЦ/ГП)	Специфікації на кожний продукт Методи контролю якості Фармакотехнологічні дослідження Специфікації для валідації Специфікації для трансферу технології Плани відбору проб
Готовий продукт	Специфікація для випуску Специфікація на термін придатності Методи контролю якості Показники якості, застосовувані за результатами контролю проміжних або нерозфасованих продуктів
Інші матеріали	Специфікації на комплектувальні для споживчого пакування Специфікації на кожний матеріал, зокрема на комплектувальні для устаткування, фільтри, мийні та дезінфекційні засоби тощо Методи контролю якості Показники, застосовувані за результатами контролю якості, здійсненого виробником матеріалу

Потім було проведено первинне оцінювання ризиків показників якості субстанцій діючих речовин. Оцінювання ризиків ґрунтувалось на попередніх знаннях і досвіді роботи з подібними ЛФ, на інформації про лікарські речовини – УМФ, ЦМФ, вітамін В₆, тіоктову кислоту та магнію лактат дигідрат. За результатами оцінювання ризику кількісні фактори було внесено в таблицю відповідно до трьох категорій – високого ризику (неприйнятний ризик; подальші дослідження необхідні для його зниження), середнього ризику (прийнятний ризик; подальші дослідження можуть бути необхідні для його зниження) та низького ризику (загалом прийнятний ризик; подальші дослідження не є потрібні). Результати оцінювання ризиків критичних показників якості (СМАС) діючих речовин наведено в табл. 3.

Проведений аналіз дозволяє констатувати, що розмір частинок впливає на однорідність, кількісний вміст АФІ й розчинення у FPP, тому в межах експериментальних досліджень під час вибору ДР і раціональної технології отримання маси для капсулювання було визначено й ураховано агрегатний стан АФІ, різний розмір частинок АФІ, незадовільні значення фармако-технологічних показників. Неправильне визначення розчинності діючих субстанцій зумовлює неправильне визначення класу БСК, а отже, і тесту «Розчинення».

Наступний етап дослідження – ідентифікація можливих ризиків, пов'язаних із критичними показниками якості комбінованого препарату у формі капсул. Одним із методів у системі моделювання технологічних процесів у сфері фармацевтичного виробництва є метод побудови діаграми причинно-наслідкового зв'язку – діаграми Ісікави. Цей метод актуальний і дієвий, оскільки забезпечує системний підхід до визначення всіх факторів, що впливають на технологічний процес, допомагає виявити критичні точки технологічного процесу та усунути їх для досягнення кінцевої мети – отримання якісного лікарського препарату. Для виявлення потенційних факторів, що значною мірою впливають на якість препарату «Нейронуклеос» у формі капсул, нами було визначено максимальну кількість факторів та побудовано діаграму Ісікави, яку подано на рисунку.

Як бачимо з рисунка, факторами ризику для комбінованого ЛП у формі капсул є умови виробництва

препарату, якість АФІ та ДР, матеріал первинного пакування, контроль якості препарату. Підготування приміщень, повітря виробничих приміщень, обладнання, персоналу, технологічного одягу відповідає вимогам GMP [13].

Для ФР було застосовано фармацевтичні субстанції та ДР, які за показниками якості відповідали вимогам МКЯ і специфікаціям. Одним із факторів ризику під час ФР для комбінованого ЛП є сумісність між діючими речовинами, діючими речовинами і допоміжними речовинами. Сумісність було ретельно вивчено на моделях бінарних сумішей, що містили всі діючі та допоміжні речовини. Для опису впливу перевірено всі парні поєднання діючих речовин між собою та діючих і допоміжних речовин з метою виявлення можливої взаємодії в кожній парі. Результати, наведені в роботі [14], засвідчили відсутність хімічної модифікації АФІ за сукупної їх присутності. Сумісність АФІ з ДР було доведено методом РХ.

Якість ЛЗ зумовлено не тільки якістю АФІ і ДР, а і якістю технологічних процесів. Управління будь-яким процесом можливе лише за визначення його оптимальних режимів, виявлення критичних точок і розроблення методів їх контролю для моніторингу й коригування.

Під час розроблення виробничого процесу капсул «Нейронуклеос» проведено аналіз з метою виявлення критичних етапів технологічного процесу. Для критичних етапів визначено небезпечні фактори та можливі контрольні параметри, що дозволяють якісно або кількісно протестувати цей фактор, розроблено запобіжні й коригувальні заходи з усунення можливого ризику. У табл. 4 наведено результати загального оцінювання ризику отримання препарату у формі капсул методом FMECA, визначено їхні характеристики та стратегію контролю. Цей метод дозволяє оцінити вплив ризику безпосередньо на якість продукції і визначити етапи виробничого процесу, на яких потрібно щонайретельніше здійснювати контроль якості.

Результати оцінювання ризику виробничого процесу капсул, наведені в табл. 4, засвідчують, що стадії: підготування сировини й допоміжних матеріалів; отримання маси для капсулювання; наповнення і фасування – є найкритичнішими і впливають на всі CQA.

Таблиця 3

Потенційний вплив властивостей АФІ на характеристики ЛП

Критичні характеристики якості FPP	Назва АФІ/Характеристики АФІ				
	магнію лактат дигідрат, тіоктова кислота, піридоксину гідрохлорид, цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, уридин-5-монофосфат динатрієва сіль				
	Розмір частинок	Стабільність	Домішки	Розчинність	Вміст вологи
Кількісне визначення	Високий	Низький	Низький	Низький	Середній
Супутні домішки	Низький	Високий	Високий	Низький	Низький
Однорідність дозованих одиниць	Високий	Низький	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Високий	Низький	Низький	Високий	Низький
Мікробіологічна чистота	Низький	Високий	Низький	Низький	Низький

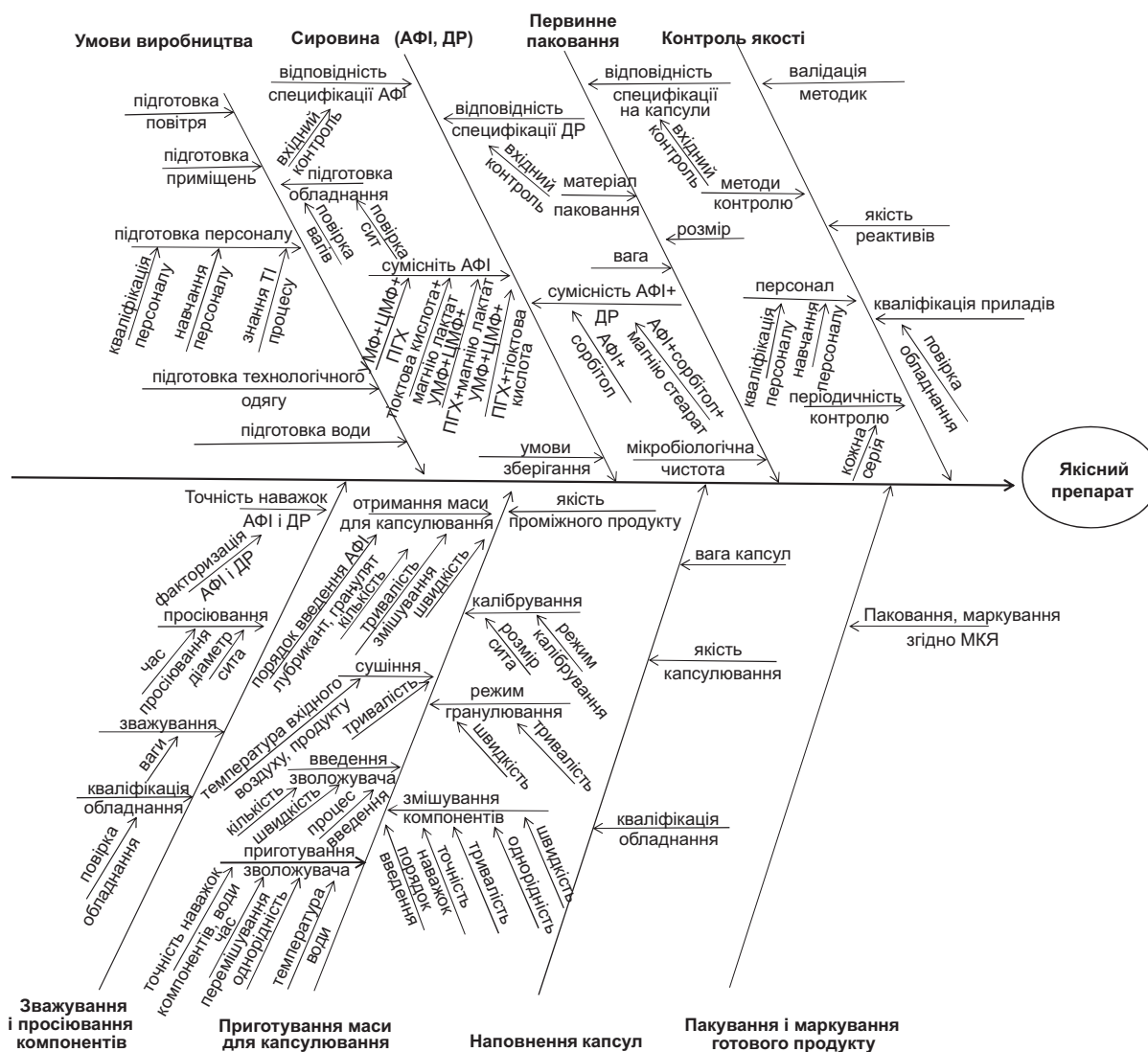


Рис. Діаграма Ісікави для ідентифікації ризиків процесу отримання комбінованих капсул на етапі ФР

Таблиця 4

Кількісний FMECA-аналіз ризиків процесу розроблення капсул і стратегія контролю

Критична точка (стадія)	Можливі ризики	Обґрунтування	Запобіжні та коригувальні заходи (метод контролю)	Ризики			RPN
				S	O	D	
1	2	3	4	5	6	7	8
Санітарне підготування виробництва	Невідповідність готової продукції вимогам НТД	Контамінація приміщень, обладнання, технологічного одягу, наявність механічних частинок у повітрі робочої зони	Мікробіологічний. Фізичний (за допомогою лічильника аерозольних і механічних частинок)	3	2	3	18
Підготування сировини і допоміжних матеріалів	Невідповідність готової продукції вимогам НТД	Якість сировини має відповідати затвердженій документації	Вхідний контроль, контроль умов зберігання, контроль пакування відповідно до СПЦ	4	4	3	48
	Наважка сировини	Неточність зважування сировини	Фізичний (ваговий)	4	3	3	36
	Неоднорідність розміру частинок сировини	Контроль раціонально проводити за розміром отворів сита	Калібрування розмірів отворів сит для просіювання	4	3	3	36

1	2	3	4	5	6	7	8
Отримання маси для капсулювання: 1. Приготування розчину зволожувача 2. Отримання грануляту 3. Отримання маси для капсулювання	Невідповідність зовнішнього вигляду розчинника, наважок сировини	Неточність вимірювання кількості розчину зволожувача, неповне розчинення речовин у ньому	Ваговий метод для визначення розчину у ємності до й після грануляції. Візуальний (цілковитість розчинення).	4	4	3	48
	Неоднорідність розміру грануляту. Підвищена вологість	Недотримання режимів грануляції та змішування	Фізичний (визначення тимчасових і температурних параметрів процесу, вологості грануляту й капсульної маси).	4	4	3	48
	Недостатнє перемішування. Підвищена вологість	Проблеми із сипучістю. Однорідність маси для капсулювання	Метод «нерухомої лійки» (сипучість). Методи ВЕРХ, комплексометричного титрування для кількісного визначення	4	4	3	48
Наповнення капсул	Неповне наповнення капсул	Проблема з параметрами налаштування капсульної машини. Невідповідність ваги капсул та однорідності маси, нещільно закриті, деформовані капсули	Ваговий. Візуальний	4	4	3	48
Фасування, пакування і маркування	Недостатність пакування, некомплектність пакування, невідповідність маркування на блистерах і пачках, відсутність інструкції	Проблеми з параметрами налаштування лінії пакування під первинне і вторинне пакування	Кількість капсул у блистері, герметичність пакування. Візуальний	4	4	3	48
Готова продукція	Невідповідність вимогам МКЯ	Обов'язковий контроль готової продукції	Контроль якості готової лікарської форми відповідно до МКЯ та специфікації. Сертифікат якості	5	3	2	30

Отже, отримані дані оцінювання ризику виробництва ЛЗ є дієвим інструментом на етапі контролю ризику для вжиття заходів зі зниження і/або прийняття ризиків. З метою усунення і запобігання ризику було розроблено коригувальні й запобіжні заходи для всіх критичних точок.

Висновки і перспективи подальших досліджень.

На етапі ФР комбінованого ЛП у формі капсул «Нейронуклеос» із застосуванням методології управління ризиками для якості ідентифіковано фактори ризиків щодо продукту, а також оцінено ризики для забезпечення якості процесу виробництва препарату в умовах конкретного фармацевтичного підприємства. Визначено потенційні критичні показники якості препарату та оцінено їхню критичність. «Кількісний вміст», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчи-

нення», «Сторонні домішки» є найбільш важливими показниками через мінімальну кількість АФІ (УМФ і ЦМФ) в капсулах і можливість їх розкладання і зростання домішок. Визначено критичні параметри якості вихідних компонентів і властивостей продукту, ідентифіковано, проаналізовано та оцінено найбільш імовірні ризики для якості препарату «Нейронуклеос» на етапі ФР. Виявлено та обґрунтовано фактори ризику, які характерні для досліджуваного процесу і які впливають на якість процесу виробництва лікарського препарату. Подальші дослідження доцільно спрямувати на формування валідаційного плану і його реалізацію з метою визначення найважливіших контрольних точок технологічного процесу препарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Стандартизація фармацевтичної продукції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ: МОЗ України ; МОРІОН, 2011. 33 с.
2. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 26 с.
3. Mesut B., Özsoy Y., Aksu B. The Place of Drug Product Critical Quality Parameters in Quality by Design (QBD). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 12, Iss. 1. P. 75–92. URL: https://www.researchgate.net/publication/281925128_The_place_of_drug_product_critical_quality_parameters_in_quality_by_design_QBD.
4. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets / Charoo N. A. et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. Vol. 423, Iss. 2. P. 167–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024>.
5. Application of QbD Principles for the Evaluation of Empty Hard Capsules as an Input Parameter in Formulation Development and Manufacturing / S. Stegemann et al. *AAPS PharmSciTech*. 2014. Vol. 15, Iss. 3. P. 542–549. DOI: <http://doi.org/10.1208/s12249-014-0094-y>.
6. Shprakh Z. Formulation of somatostatin analog tablets using quality by design approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 11, Iss. 4. P. 096–105. DOI: <http://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110412>.
7. Quality-by-Design II: Application of Quantitative Risk Analysis to the Formulation of Ciprofloxacin Tablets / H. G. Claycamp et al. *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 17, Iss. 2. P. 233–244. DOI: <http://doi.org/10.1208/s12249-015-0349-2>.
8. Кашуцкий С. Н., Русанова С. В., Диктирѳев С. И. Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки. *Фармаком*. 2013. № 3. С. 54–62.
9. Лебединець В. О., Курінна М. В. Оцінка ризиків на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу індопрес ретард у таблетованій формі. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2016. № 4 (48). С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.16.43>.
10. Некоторые аспекты управления рисками для качества процессов производства лекарственного средства «Фенспирида гидрохлорид, таблетки покрытые оболочкой, 0,08 г» на этапе фармацевтической разработки / С. Н Кашуцкий и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, № 11. С. 49–53. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-49-53>.
11. Лікарські засоби. Належна виробнична практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / розроб. : М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 356 с.
12. Алмакаєв М. С., Двінських Н. В. Розробка складу багатокomпонентного лікарського засобу для лікування нефропатій. *Сучасна фармацевція: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річч. заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р.: у 2 т. / редкол. : А. А. Котвицька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 151–152.

REFERENCES

1. MOZ Ukraine. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 «Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8)»*. Kyiv, 33.
2. MOZ Ukraine. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 «Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9)»*. Kyiv: Morion, 26.
3. Mesut, B., Özsoy, Y., Aksu, B. (2015). The Place of Drug Product Critical Quality Parameters in Quality by Design (QBD). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12 (1), 75–92.
4. Charoo, N. A., Shamsheer, A. A. A., Zidan, A. S., Rahman, Z. (2012). Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 423 (2), 167-178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024>.
5. Stegemann, S., Connolly, P., Matthews, W., Barnett, R., Aylott, M., Schrooten, K. et al. (2014). Application of QbD Principles for the Evaluation of Empty Hard Capsules as an Input Parameter in Formulation Development and Manufacturing. *AAPS PharmSciTech*, 15 (3), 542–549. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-014-0094-y>.
6. Shprakh, Z. (2021). Formulation of somatostatin analog tablets using quality by design approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11 (04), 096-105. doi: 10.7324/JAPS.2021.110412.
7. Claycamp, H. G., Kona, R., Fahmy, R., Hoag, S. W. (2016). Quality-by-Design II: Application of Quantitative Risk Analysis to the Formulation of Ciprofloxacin Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 17 (2), 233-244. doi: 10.1208/s12249-015-0349-2.
8. Kashutskii, S. M., Rusanova, S. V., Dikhtiarev, S. I. (2013). *Pharmacom*, 3, 54-62.
9. Lebedynets, V. O., Kurinna, M. V. (2016). *Management, Economy And Quality Assurance In Pharmacy*, 4 (48), 11–19. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.16.43>.
10. Kashutskii, S. M., Rusanova, S. V., Dikhtiarev, S. I., Dorovskoi, A. V. (2015). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 49 (11), 49–53. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-49-53>.
11. MOZ Ukraine. (2020). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2020 «Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka»*. Kyiv, 356.
12. Almakhaev, M. S., Dvinskikh, N. V. (2019). Proceeding from Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku : *materiialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviach. 20-i richn. zasnuvannia Dnia farmatsevt. pratsivnyka Ukrainy (19-20 veres. 2019 r.)*. (Vols. 1-2. Vol. 1). (pp. 151–152). Kharkiv: NFAU.

Відомості про авторів:

Алмакаєв М. С., кандидат фармацевт. наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: maxikdom@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>

Башура О. Г., доктор фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: akia2009@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>

Сіденко Л. М., кандидатка фармацевт. наук, старший науковий співробітник, начальник сектора технологічних досліджень відділу фармацевтичної розробки АТ «БІОЛІК». E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Information about authors:

Almakaiev M. S. Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: maxikdom@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>

Bashura O. G., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: akia2009@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>

Sidenko L. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher, head of the Technological Research Sector, Pharmaceutical Development Department, Joint Stock Company "BIOLIK". E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Сведения об авторах:

Алмакаєв М. С., кандидат фармацевт. наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: maxikdom@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>

Башура А. Г., доктор фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: akia2009@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>

Сиденко Л. Н., кандидат фармацевт. наук, старший научный сотрудник, начальник сектора технологических исследований отдела фармацевтической разработки АО «БИОЛЕК». E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Надійшла до редакції 18.05.2021 р.