

Применение подхода Quality-by-Design для обоснования состава и технологии двухкомпонентных суппозитория

И. Е. Смехова¹✉, Л. В. Шигарова¹, П. И. Андреева¹, Е. В. Флисюк¹, А. С. Дзюба²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

² АО «Фармпроект», 192236, Россия, г. Санкт-Петербург, Софийская ул., д. 14

✉ Контактное лицо: Смехова Ирина Евгеньевна. E-mail: Irina.Smekhova@pharminnotech.com

ORCID: И. Е. Смехова – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>; Л. В. Шигарова – <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>;

П. И. Андреева – <https://orcid.org/0000-0003-0992-0850>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; А. С. Дзюба – <https://orcid.org/0002-8601-2330>.

Статья поступила: 06.09.2022

Статья принята в печать: 09.11.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. Одним из современных средств, используемых для лечения вагинальных инфекций, являются суппозитории «Депантол», оказывающие антисептическое, регенерирующее действие за счет комбинации хлоргексидина и декспантенола. Начальным этапом в жизненном цикле любого лекарственного препарата (ЛП) является фармацевтическая разработка, системный подход к которой подразумевает принцип «качество путем разработки» [Quality-by-Design (QbD)], основанный на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества. При таком подходе фармацевтическая разработка начинается с предварительного определения значимых факторов создания лекарственного средства (ЛС).

Цель. Цель исследования – установление планируемого профиля продукта, критических параметров качества, критических характеристик материалов – первоначальных данных, необходимых для разработки состава и технологии воспроизведенного ЛС в соответствии с методологией QbD.

Материалы исследования. Объекты исследования: хлоргексидина биглюконат, декспантенол, ПЭГ-400 и ПЭГ-1500, спецификации производителей, документация по фармацевтической разработке. Методы исследования: контент-анализ; системный анализ; метод FMECA (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis) – Анализ видов, последствий и критичности отказов).

Результаты и обсуждение. С целью реализации подхода QbD для производства продукта надлежащего качества получены исходные данные для разработки состава и технологии двухкомпонентных суппозитория. Планируемый профиль продукта (QTPP) составлен с учетом данных для оригинального препарата. На основе составленного QTPP были выделены критические для качества параметры (CQAs). Определение CQAs из параметров QTPP основывалось на силе потенциального вреда для качества продукта. В связи с тем, что разрабатывалась известная лекарственная форма, были выбраны показатели качества, стандартные для суппозитория на гидрофильной основе. С целью определения параметров компонентов препарата, оказывающих влияние на критические показатели качества, для каждого из действующих веществ, входящих в состав суппозитория, определили критические характеристики материалов (CMAs). Например, для жидких ингредиентов, в соответствии со спецификацией производителя субстанции, это были pH, вязкость, примеси, подлинность, количественное определение, показатель преломления. Для первоначальной оценки рисков были составлены матрицы оценки рисков влияния критических характеристик материалов компонентов на критические параметры качества. При оценке влияния хлоргексидина биглюконата на критические характеристики конечного продукта внимание уделено всем параметрам из спецификации производителя, т. е. любые отклонения в значениях pH, плотности, наличия родственных веществ и посторонних примесей, количественного содержания и подлинности субстанции могут сигнализировать о химической непригодности компонента. На однородность массы суппозитория влияют только параметры технологического процесса. Влияние CMAs декспантенола на показатели качества готового продукта в целом аналогично влиянию параметров хлоргексидина биглюконата. Различия во влиянии значения pH и содержания воды на показатель микробиологической чистоты: в отличие от хлоргексидина биглюконата, обладающего антисептическими свойствами, декспантенол более подвержен микробной контаминации. Влияние CMAs основы на показатели подлинности, однородности дозирования и количественного содержания не критично. Тогда как значения pH, количественного содержания и подлинности ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 могут оказать существенное влияние на профиль высвобождения действующих веществ из готовой ЛФ.

Заключение. Получены данные, необходимые для проведения начального этапа фармацевтической разработки воспроизведенного препарата, двухкомпонентных суппозитория: планируемый профиль продукта, критические параметры качества, критические характеристики материалов. Проведена оценка влияния критических характеристик исходных материалов на критические параметры качества продукта.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, планируемый профиль продукта, критические параметры качества, критические характеристики материалов, суппозитории

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. П. И. Андреева осуществила постановку задачи, выполнение практических опытов, обработку результатов. И. Е. Смехова, Л. В. Шигарова, Е. В. Флисюк, А. С. Дзюба осуществили постановку задачи, обработку результатов. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Андреева П. И., Флисюк Е. В., Дзюба А. С. Применение подхода Quality-by-Design для обоснования состава и технологии двухкомпонентных суппозитория. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):142–149. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149>

Application of Quality-by-Design Approach to Justify the Composition and Technology of Two-component Suppositories

Irina E. Smekhova¹✉, Larisa V. Shigarova¹, Polina I. Andreeva¹, Elena V. Flisyuk¹, Anatoliy S. Dzyuba²

¹ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² JSC "Pharmproekt", 4, Sofiyskaya str., Saint-Petersburg, 192236, Russia

✉ Corresponding author: Irina E. Smekhova. E-mail: Irina.Smekhova@pharmminnotech.com

ORCID: Irina E. Smekhova – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>; Larisa V. Shigarova – <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>;

Polina I. Andreeva – <https://orcid.org/0000-0003-0992-0850>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; Anatoliy S. Dzyuba – <https://orcid.org/0002-8601-2330>.

Received: 06.09.2022

Revised: 09.11.2022

Published: 25.11.2022

Abstract

Introduction. One of the modern remedies used to treat vaginal infections are suppositories "Depantol", which have an antiseptic, regenerating effect due to the combination of chlorhexidine and dexpanthenol. The initial stage in the life cycle of any medicinal product (MP) is pharmaceutical development, a systematic approach to which implies the principle of Quality-by-Design (QbD), which is based on obtaining reliable scientific data and risk management for quality. With this approach, pharmaceutical development begins with a preliminary determination of significant factors in the creation of a drug.

Aim. Aim of study was to design Quality Target Product Profile, Critical Quality Attributes, Critical Material Attributes – the initial data necessary for the development of composition and technology of a generic drug in accordance with the QbD methodology of ICH Guidance Q8 "Pharmaceutical Development".

Materials and methods. Objects of study: chlorhexidine bigluconate, dexpanthenol, PEG-400 and PEG-1500, pharmaceutical development documents. Methods of study: content analysis, system analysis; FMECA method (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis).

Results and discussion. In order to implement the QbD for the production of a drug of good quality, initial data for the development of the composition and technology of two-component suppositories were obtained. Quality Target Product Profile (QTPP) was compiled taking into account the data of the original drug was used as reference. Based on the compiled QTPP, Critical Quality Attributes (CQAs) were identified. The determination of CQAs from QTPP parameters was based on the strength of the potential harm to the product. Due to the fact that we developed a well-known dosage form, quality indicators were chosen that are standard for hydrophilic suppositories. In order to determine the parameters of the drug components that affect the Critical Quality Attributes, for each of the active pharmaceutical ingredients (APIs) suppositories contain, the Critical Material Attributes (CMAs) were determined. For example, for liquid ingredients, according to the specification of the substance manufacturer, these are pH, viscosity, impurities, identification, assay, refraction index. For the initial risk assessment, risk assessment matrices of the influence of the Critical Material Attributes of the components on the Critical Quality Attributes were compiled. When evaluating the effect of chlorhexidine bigluconate on the critical characteristics of the final product, attention was paid to all parameters from the manufacturer's specification, since any deviations in pH, density, presence of related substances and extraneous impurities, assay and identification of the substance may signal the chemical unsuitability of the component. The weight uniformity of suppositories is affected only by the parameters of the technological process. The influence of CMAs of dexpanthenol on the Critical Quality Attributes of the finished product is generally similar to the influence of the parameters of chlorhexidine bigluconate. The difference in the influence of pH and water content on the microbial limits: unlike chlorhexidine bigluconate, which has antiseptic properties, dexpanthenol is more susceptible to microbial contamination. The effect of base CMAs on identification, content uniformity, and assay is not critical. Whereas the pH, assay and identification of PEG-400 and PEG-1500 have a significant impact on the dissolution profile of the active ingredients from the finished dosage form.

Conclusion. The data required for the pharmaceutical development of a generic drug, two-component suppositories, was obtained: Quality Target Product Profile, Critical Quality Attributes, Critical Material Parameters. The impact of the critical characteristics of the raw materials on the critical quality attributes of the developed suppositories was assessed.

Keywords: pharmaceutical development, quality target product profile, critical quality attributes, critical material parameters, suppositories

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Polina I. Andreeva carried out the formulation of the problem, the implementation of practical experiments, and the processing of the results. Irina E. Smekhova, Larisa V. Shigarova, Elena V. Flisyuk, Anatoliy S. Dzyuba formulated the problem and processed the results. All authors took part in the discussion of the results and writing the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Smekhova I. E., Shigarova L. V., Andreeva P. I., Flisyuk E. V., Dzyuba A. S. Application of Quality-by-Design approach to justify the composition and technology of two-component suppositories. *Drug development & registration*. 2022;11(4):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149>

ВВЕДЕНИЕ

На фармацевтическом рынке России суппозитории составляют 1,5 % от общего количества лекарственных препаратов (ЛП), при этом 38,1 % – доля вагинальных суппозитория [1]. Для лечения и профи-

лактики различных патологий, в т. ч. вагинальных инфекций, успешно применяются не имеющие аналогов на рынке суппозитории «Депантол», оказывающие антисептическое, регенерирующее действие за счет комбинации хлоргексидина, активного в отношении многих грамположительных и грамотри-

цательных бактерий, и декспантенола, обладающего противовоспалительным действием, стимулирующего процессы регенерации [2–4].

Одним из ключевых этапов в разработке суппозитория является рациональный выбор основы, обеспечивающей постоянство массы и размера лекарственной формы, ее консистентных свойств, оказывающей влияние на биодоступность лекарственного средства (ЛС) [5]. Выбор гидрофильных основ (сплавов полиэтиленгликолей (ПЭГ) с различными молекулярными массами) для суппозитория обоснован их солюбилизирующим действием, а также химическим строением действующих веществ.

Фармацевтическая разработка – начальный этап в жизненном цикле любого ЛП. В рамках международного совета по гармонизации (ICH) было принято руководство ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», помогающее стандартизировать процессы, проводимые при создании ЛП, для указания их в Модуле 3 общего технического документа (ОТД) при регистрации [6].

В настоящее время использование документа ICH Q8 для отечественных предприятий носит рекомендательный характер. Производство ЛП в России осуществляется в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики (Правила GMP) ЕАЭС, которые частично гармонизированы с рядом международных документов, помимо Руководства ICH Q8, с такими как ICH Q9 «Управление рисками для качества»¹, ICH Q10 «Фармацевтическая система качества»² и некоторыми другими. Важной составляющей процесса внедрения на предприятия отечественной фармацевтической промышленности руководства ICH Q8 является надлежащее документирование [7–9].

Системный подход к фармацевтической разработке подразумевает принцип «качество путем разработки» [Quality-by-Design (QbD)], который основывается на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества. При таком подходе фармацевтическая разработка препарата, как оригинального, так и воспроизведенного, начинается с предварительного определения значимых факторов создания ЛС и включает в себя набор обязательных элементов [6], в частности: планируемый профиль продукта – Quality target product profile (QTPP); критические параметры качества – Critical quality attributes (CQAs); критические характеристики материалов – Critical material attributes (CMAs) и некоторые другие.

¹ ICH Q9 "Quality Risk Management". Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>. Accessed: 25.10.2022.

² ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>. (Accessed: 25.10.2022)

Применение современного подхода к разработке воспроизведенного ЛП позволит создать качественный, но более дешевый аналог оригинального препарата «Депантол», и расширить рынок антисептических вагинальных суппозитория.

Цель исследования – установление планируемого профиля продукта, критических параметров качества, критических характеристик материалов – первоначальных данных, необходимых для разработки состава и технологии воспроизведенного ЛС в соответствии с методологией QbD.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись хлоргексидина биглюконат (серия 400516, производитель ООО «РОС-БИО», соответствует требованиям Р № 002769/01-070410 с изм. 1.); декспантенол (серия TL0'1602025, производитель DSM Nutritional Products Ltd., Нидерланды); ПЭГ-400 (партия 6, производитель ООО «Завод синтанолов», Россия, соответствует требованиям ТУ 2483-007-71150986-2006 с изм. 1); ПЭГ-1500 (партия 11, производитель ООО «Завод синтанолов», Россия, соответствует требованиям ТУ 2483-008-71150986-2006 с изм. 1); спецификации производителей, документация по фармацевтической разработке.

Методы исследования: контент-анализ; системный анализ; метод FMECA (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis – анализ видов, последствий и критичности отказов).

Метод контент-анализа использовался для сбора данных, содержащихся в научной литературе и нормативных документах.

Системный анализ служил основой для логического и последовательного подхода к решению поставленных задач исследования.

Метод FMECA использовался для качественной оценки рисков в зависимости от их влияния на качество продукта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Жизненный цикл ЛП начинается с фармацевтической разработки, гармонизированный и надлежаще документированный процесс которой позволит наладить дальнейшее производство ЛП с наименьшими рисками и с наиболее полным мониторингом всех технологических процессов [8–9].

С целью реализации подхода QbD для производства продукта необходимого качества нами были получены данные по элементам разработки. Планируемый профиль продукта (QTPP) или перечень характеристик качества ЛП, которые необходимо поддерживать в рамках определенных диапазонов, был составлен с учетом того, что целью исследования была разработка воспроизведенного препарата, поэтому при выборе показателей качества ориентировались на таковые оригинального продукта (таблица 1).

Таблица 1. Планируемый профиль продукта для разрабатываемого ЛП

Table 1. QTPP for developed drug

Параметр QTPP QTPP elements	Значение Target	Обоснование Justification
Лекарственная форма Dosage form	Суппозитории вагинальные Vaginal suppositories	Как у оригинального ЛП Same as reference drug
Путь введения Route of administration	Интравагинально Intravaginal	как у оригинального ЛП Same as reference drug
Дозировка действующих веществ (ДВ): декспантенол + хлоргексидина биглюконата, соответственно Dosage strength: dexpanthenol + chlorhexidine bigluconate, respectively	100 + 16 мг 100 + 16 mg	Как у оригинального ЛП Same as reference drug
Фармакокинетика Pharmacokinetics	Биоэквивалентен оригинальному препарату Bioequivalent to reference drug	Требуются испытания биоэквивалентности Bioequivalence requirement
Срок годности Expiration	2 года 2 years	как у оригинального ЛП. Изменения по результатам испытаний стабильности Same as reference drug. Can be changed after further stability testing
Описание Physical Description	Суппозитории торпедообразной формы белого или белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета. Допускается мраморность и наличие на срезе воздушного стержня и воронкообразного углубления Suppositories of bullet shape, white or white with a grayish or yellowish tint. Marbling and the presence of an air rod and a funnel-shaped recess on the cut are allowed	Требуются проведение испытаний. Полученные результаты должны совпадать с результатами оригинального ЛП Quality control is needed. Obtained results must meet the same standards as reference drug
Подлинность Identification	Необходимо подтвердить подлинность ДВ качественной реакцией Identification of each API in dosage form is needed to be assured by qualitative test	
Однородность массы Content uniformity	В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Допустимое отклонение от массы суппозитория составляет $\pm 5\%$ In accordance with general pharmacopoeial monograph "Content uniformity of dosage forms". Content uniformity tolerance is 5 % of suppositories mass	
Однородность дозирования Dosage uniformity	В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Проводится количественное определение содержания ДВ по отдельности в каждой отобранной для испытания единице препарата In accordance with general pharmacopoeial monograph "Dosage uniformity". Quantitative assay of API is needed for each suppository selected for testing	
Растворение Dissolution	В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Среда растворения: раствор фосфатного буфера, температура $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. За 45 мин в среду должно перейти не менее 75 % ДВ In accordance with general pharmacopoeial monograph "Dissolution for solid dosage forms". Dissolution medium: phosphate buffer solution, temperature $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Within 45 minutes, the medium should contain at least 75 % of API	
Количественное определение Assay	Необходимо количественно определить содержание ДВ It is necessary to quantify API in dosage form	
Упаковка, маркировка Packaging, labeling	5 суппозитория в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ ламинированной ПЭ. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона. Маркировка на пачке включает номер серии, срок годности, наименование ЛП 5 suppositories in a blister pack made of PVC film laminated with PE. 1 or 2 blisters are placed in a cardboard box. The marking on the pack includes the batch number, expiration date, name of the drug	
Микробиологическая чистота Microbial limits	В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота». Категория 2 In accordance with general pharmacopoeial monograph "Microbial purity". Category 2	

Разрабатываемый препарат является воспроизведенным, поэтому большинство параметров его QTPP аналогично таковым оригинального препарата. В случае появления отклонения от этих показателей, его необходимо будет обосновать, а влияние на эффективность ЛП – изучить. Срок годности суппозитория изначально установили, как аналогичный оригинальному, однако в ходе дальнейшего жизненного цикла препарата он может быть увеличен посредством дополнительных испытаний.

Далее на основе составленного QTPP нами были выделены критические для качества параметры (CQAs) (таблица 2). Как правило, их устанавливают экспериментально или обосновывают.

CQAs применимо к продукту и к веществам, входящим в состав препарата, тогда как QTPP представляет собой перечень параметров, критичных для потребителя. Определение CQAs из параметров QTPP основывали по степени потенциального вреда для продукта [10–11].

В связи с тем, что нами разрабатывалась известная лекарственная форма, были выбраны показатели качества, стандартные для суппозитория на гидрофильной основе: подлинность, однородность массы, растворение, однородность дозирования, количественное определение, микробиологическая чистота. В связи с тем, что в качестве показателя качества нами был предусмотрен показатель растворение, испыта-

Таблица 2. CQAs для разрабатываемых двухкомпонентных суппозитория

Table 2. CQAs for developed two-component suppositories

Критический параметр качества CQA	Значение Target	Обоснование Justification
Подлинность Identification	Необходимо подтвердить подлинность ДВ качественной реакцией Identification of API is needed to be assured by qualitative test	Подлинность ДВ критична для безопасности и эффективности продукта Identification of API is critical for safety and efficacy of the final product
Однородность массы Content uniformity	В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Допустимое отклонение от массы суппозитория составляет $\pm 5\%$ In accordance with general pharmacopoeial monograph "Content uniformity of dosage forms". Content uniformity tolerance is 5 % of suppositories mass	Однородность массы суппозитория необходима для одинаковой дозировки ДВ в каждом суппозитории, а значит эффективности ЛП Content uniformity is needed for the same dosage of each suppository and therefore efficacy of dosage form
Однородность дозирования Dosage uniformity	В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Проводится количественное определение содержания ДВ по отдельности в каждой отобранной для испытания единице ЛП In accordance with general pharmacopoeial monograph "Dosage uniformity". Quantitative assay of API is needed for each suppository selected for testing	Однородность дозирования напрямую влияет на его безопасность и эффективность. Dosage uniformity directly affects safety and efficacy
Распадаемость Disintegration	В соответствии с ОФС «Распадаемость суппозитория и вагинальных таблеток». Среда – вода с $(36,5 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Время распадаемости суппозитория не должно превышать 60 мин In accordance with general pharmacopoeial monograph "Disintegration of suppositories and vaginal tablets". Dissolution medium – water $(36,5 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Time of disintegration should not exceed 60 min	Распадаемость влияет на биодоступность ДВ. При наличии испытания Растворение, испытание на распадаемость можно исключить Disintegration affects bioavailability of API. If there is a Dissolution test, the disintegration test can be omitted
Растворение Dissolution	В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных ЛФ». Среда: раствор фосфатного буфера, температура $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. За 45 мин в среду должно перейти не менее 75 % ДВ In accordance with general pharmacopoeial monograph "Dissolution for solid dosage forms". Dissolution medium: phosphate buffer solution, temperature $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Within 45 minutes, the medium should contain at least 75 % of API	Показатель влияет на биодоступность. Dissolution affects bioavailability
Количественное определение Assay	Необходимо количественно определить содержание ДВ It is necessary to quantify API in dosage form	От содержания компонентов в ЛП зависит его безопасность и эффективность Quantitative content of components affects safety and efficacy of finished product
Микробиологическая чистота Microbial limits	В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота». Категории 2 In accordance with general pharmacopoeial monograph "Microbial purity". Category 2	Несоответствие показателей микробиологической чистоты может повлиять на безопасность продукта Discrepancy in microbial limits can affect the safety of the product

ние распадаемость решено было в спецификацию не включать.

Для того чтобы установить, как параметры компонентов препарата смогут оказать влияние на критические показатели его качества, для каждого из действующих веществ, входящих в состав суппозитория, были определены критические характеристики материалов (CMAs). Для жидких субстанций в соответствии со спецификацией производителя, это могут быть такие показатели как: pH, вязкость, примеси, подлинность, количественное определение, показатель преломления.

Оценка потенциальных рисков для качества в соответствии с Руководством ICH Q9 «Управление рисками для качества» может осуществляться различными методами [6, 10]. Нами был использован метод FMECA. Согласно этой методологии риски качественно оцениваются в категориях «низкий», «средний», «высокий» в зависимости от их влияния на качество продукта. При этом было учтено, что вероятность возникновения риска в производственном процессе не оказывает решающего влияния на его высокую оценку. Любой риск, который может серьезно повлиять на качество конечного продукта, считали высоким, даже если его возникновение было маловероятно. Исходя из этого в таблице 3 представлена классификация рисков по качеству.

Для первоначальной оценки рисков нами были составлены матрицы оценки рисков влияния критических характеристик материалов каждого из компонентов на критические параметры качества продукта. Разработанные матрицы оценки рисков представлены в таблицах 4–6.

Таблица 3. Параметры оценки рисков

Table 3. Risk assessment parameters

Низкий Low	Допустимый риск. Не требует дальнейшего расследования Acceptable risk. Does not require further investigation
Средний Medium	Приемлемый риск. Возможно проведение расследования для снижения вероятности риска Acceptable risk. Investigation may be carried out to reduce the likelihood of risk
Высокий High	Недопустимый риск. Требуется проведение расследования для снижения вероятности риска Unacceptable risk. Investigation required to mitigate risk

При оценке влияния хлоргексидина биглюконата на критические характеристики конечного продукта одинаково большое внимание было уделено всем параметрам из спецификации производителя. Так как любые отклонения в показателях pH, плотности, наличия родственных веществ и посторонних примесей, количественного определения и подлинности вещества могут сигнализировать о химической непригодности компонента, а, значит, окажут серьезное влияние на параметры подлинности, растворения, однородности дозирования и количественного содержания готового продукта. Эти же CMAs могут оказывать косвенное влияние на параметры микробиологической чистоты, однако, это не является критичным. На однородность массы суппозитория влияют только параметры технологического процесса. Показатель «описание» в данном случае служит для первичной органолептической оценки материала и может оказывать только косвенное влияние на CQAs.

Таблица 4. Матрица оценки рисков для хлоргексидина биглюконата

Table 4. Matrix of risk assessment for chlorhexidine bigluconate

	CQAs					
	Подлинность Identification	Однородность массы Content uniformity	Растворение Dissolution	Однородность дозирования Dosage uniformity	Количественное определение Assay	Микробиологическая чистота Microbial limits
Описание Physical description	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low
pH	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Плотность Density	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Родственные вещества Related substances	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Посторонние примеси (4-хлоранилин) Extraneous impurities (4-chloraniline)	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Количественное определение Assay	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Подлинность Identification	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium

Таблица 5. Матрица оценки рисков для декспантенола

Table 5. Matrix of risk assessment for dexpanthenol

	CQAs					
	Подлинность Identification	Однородность массы Content uniformity	Растворение Dissolution	Однородность дозирования Dosage uniformity	Количественное определение Assay	Микробиологическая чистота Microbial limits
Описание Physical description	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low
Количественное определение Assay	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
pH	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	высокий high
Показатель преломления Refraction index	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Удельное оптическое вращение Specific optical rotation	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Вода Water content	средний medium	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	высокий high
Сульфатная зола Sulfated ash	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Свинец Lead	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Примеси (3-аминопропанол) Impurities (3-aminopropanol)	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Остаточные растворители (дихлорметан, метанол) Residual solvents (dichloromethane, methanol)	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Родственные вещества (пантотевая кислота, Д-пантолактон) Related substances (pantoic acid, D-pantolactone)	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium
Подлинность Identification	высокий high	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	средний medium

Таблица 6. Матрица оценки рисков для ПЭГ-400 и ПЭГ-1500

Table 6. Matrix of risk assessment for PEG-400 и PEG-1500

	CQAs					
	Подлинность Identification	Однородность массы Content uniformity	Растворение Dissolution	Однородность дозирования Dosage uniformity	Количественное определение Assay	Микробиологическая чистота Microbial limits
Описание Physical description	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low	низкий low
pH	средний medium	низкий low	высокий high	средний medium	средний medium	средний medium
Количественное определение Assay	средний medium	низкий low	высокий high	средний medium	средний medium	средний medium
Подлинность Identification	средний medium	низкий low	высокий high	средний medium	средний medium	средний medium
Вода Water content	средний medium	низкий low	высокий high	высокий high	высокий high	высокий high

Влияние СМAs декспантенола на показатели качества готового продукта в целом схоже с таковым хлоргексидина биглюконата. Различие наблюдается лишь во влиянии параметров pH и содержания воды на показатель микробиологической чистоты. В отличие от хлоргексидина биглюконата, обладающего антисептическими свойствами, декспантенол более подвержен микробной контаминации. Наличие воды в декспантеноле также менее критично для показателя подлинности.

В отличие от параметров декспантенола и хлоргексидина биглюконата, влияние СМAs компонентов основы на показатели подлинности, однородности дозирования и количественного определения не критично. Наоборот, значения pH, количественного содержания и подлинности ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 оказывают существенное влияние на профиль высвобождения действующих веществ из готового препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены данные, необходимые для проведения начального этапа фармацевтической разработки воспроизведенного препарата, двухкомпонентных суппозиторий, в соответствии с Руководством ICH Q8 «Фармацевтическая разработка»: планируемый профиль продукта, критические параметры качества, критические характеристики материалов.

Проведена оценка влияния критических характеристик исходных материалов на критические параметры качества продукта.

В дальнейшем необходимо составить перечень критических параметров процесса, установить допустимые пределы, выход за которые повлечет отклонения в процессе производства суппозиторий, выработать стратегию контроля – определить уровни тревоги и уровни действия для каждой из контрольных точек для обеспечения надлежащего качества продукта, а также составить матрицу оценки рисков влияния критических параметров процессов на критические параметры качества препарата. Полученные данные позволят обосновать состав и технологию двухкомпонентных вагинальных суппозиторий, содержащих хлоргексидина биглюконат и декспантенол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саенко А. Ю., Попова Е. А., Куль И. Я., Петров А. Ю. Маркетинговое исследование суппозиторий, включенных в государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. *Ремедиум*. 2018;3:29–32. DOI: 10.21518/1561-5936-2018-3-29-32.
2. Селихова М. С., Агабекян Н. В., Панкратов С. Б. Инновации в лечении родильниц с родовым травматизмом. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013;4(40):28–31.
3. Майоров М. В., Жученко С. И., Черняк О. Л. Местное лечение вагинальных инфекций. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2017;5(110):27–35.
4. Обоскалова Т. А., Кононова И. Н., Ворошилина Е. С., Кузина Т. В. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2012;2:86–89.

5. Зайцева Е. В., Куприянова Н. П., Миняева О. А. Некоторые биофармацевтические и технологические аспекты использования гидрофильных основ для мягких лекарственных форм. *Novainfo*. 2016;43(1):1–7.
6. Александров А. В., Дынька Н. В., Жулинский В. А., Карпенко Н. В. ICH Q8: Фармацевтическая разработка. К.: Вилекс; 2008. 44 с.
7. Пятигорская Н. В., Мешковский А. П., Береговых В. В., Аладышева Ж. И., Беляев В. В., Пятигорский А. М., Ивашечкова Н. С. Управление изменениями условий регистрации лекарственных препаратов: новое руководство ICH Q12. *Вестник РАМН*. 2018;73(3):181–189 DOI: 10.15690/vramn998.
8. Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Метелева В. Д., Флисюк Е. В. Документирование фармацевтической разработки. Часть 1. Изучение документооборота предприятия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):142–147. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-142-147.
9. Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Наркевич И. А., Флисюк Е. В., Метелева В. Д. Документирование фармацевтической разработки. Часть 2. Документы системы качества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):147–153. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-147-153.
10. Chang R. K., Raw A., Lionberger R., Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products, Part II: Quality by Design for Topical Semisolid Products. *AAPS J.* 2013;15:674–683. DOI: 10.1208/s12248-013-9472-8.
11. Namjoshi S., Dabbaghi M., Roberts M. S., Grice J. E., Mohammed Y. Quality by Design: Development of the Quality Target Product Profile (QTPP) for Semisolid Topical Products. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):287. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030287.

REFERENCES

1. Saenko A. Y., Popova E. A., Kul I. Y., Petrov A. Y. Marketing study of suppositories included in the state register of medicinal products of the Russian Federation. *Remedium*. 2018;3:29–32. (In Russ.) DOI: 10.21518/1561-5936-2018-3-29-32.
2. Selikhova M. S., Agabekjan N. V., Pankratov S. B. Innovation in managing obstetric patients with birth trauma. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2013;4(40):28–31. (In Russ.)
3. Mayorov M. V., Zhuchenko S. I., Chernyak O. L. Local treatment of vaginal infections. *Medical aspects of women's health*. 2017;5(110):27–35. (In Russ.)
4. Oboskalova T. A., Kononova I. N., Voroshilina E. S., Kuzina T. V. The effectiveness of rehabilitation measures after destructive methods of therapy in patients with cervical pathology associated with papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;2:86–89. (In Russ.)
5. Zajceva E. V., Kuprijanova N. P., Minjaeva O. A. Some biopharmaceutical and technological aspects of the use of hydrophilic bases for soft dosage forms. *Novainfo*. 2016;43(1):1–7. (In Russ.)
6. Aleksandrov A. V., Dyn'ka N. V., Zhulinskij V. A., Karpenko N. V. ICH Q8: Pharmaceutical Development. Krasnodar: Vialek; 2008. 44 p. (In Russ.)
7. Pjatigorskaja N. V., Meshkovskij A. P., Beregovih V. V., Aladischeva G. I., Beljaev V. V., Pjatigorskij A. M., Ivaschekchkova N. S. Managing changes to drug registration conditions: new guidance ICH Q12. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2018;73(3):181–189. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn998.
8. Smekhova I. E., Shigarova L. V., Meteleva V. D., Flisyuk E. V. Documentation of Pharmaceutical Development. Part 1. Study of the Documentation of the Site. *Drug development & registration*. 2021;10(1):142–147. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-142-147.
9. Smekhova I. E., Shigarova L. V., Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Meteleva V. D. Documentation of Pharmaceutical Development. Part 2. Quality System Documents. *Drug development & registration*. 2021;10(2):147–153. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-147-153.
10. Chang R. K., Raw A., Lionberger R., Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products, Part II: Quality by Design for Topical Semisolid Products. *AAPS J.* 2013;15:674–683. DOI: 10.1208/s12248-013-9472-8.
11. Namjoshi S., Dabbaghi M., Roberts M. S., Grice J. E., Mohammed Y. Quality by Design: Development of the Quality Target Product Profile (QTPP) for Semisolid Topical Products. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):287. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030287.