

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-66-71>
УДК 615.454.142



Оригинальная статья / Research article

Оценка рисков для качества геля с коллагеназой камчатского краба в процессе фармацевтической разработки

Ю. О. Иванкова¹, Б. Б. Сысуйев^{2✉}, С. Б. Евсеева³

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России), 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма Фармация» (ООО «НПФ Фармация»), 400032, Россия, Волгоградская область, г. Волгоград, тер. Поселок Веселая Балка, д. 38, офис 13, 14

✉ Контактное лицо: Сысуйев Борис Борисович. E-mail: bsb500@yandex.ru

ORCID: Ю. О. Иванкова – <https://orcid.org/0000-0003-1418-9011>; Б. Б. Сысуйев – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>; С. Б. Евсеева – <https://orcid.org/0000-0002-9149-5090>.

Статья поступила: 22.09.2022

Статья принята в печать: 05.07.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

Резюме

Введение. Производство и применение ферментных препаратов в составе наружных средств имеет особенности, связанные с их лабильностью. В предыдущих исследованиях на основании совокупности показателей выбрана основа – гель аэросила и оливкового масла, в котором стабилизация коллагеназы камчатского краба обеспечивается включением в липофильную основу. В процессе фармацевтической разработки выявляются критичные для качества показатели лекарственного препарата. С учетом лабильности коллагеназы камчатского краба актуальными являются исследования, направленные на выявление и минимизацию рисков.

Цель. Оценка и минимизация рисков в процессе фармацевтической разработки геля коллагеназы камчатского краба в рамках концепции QbD [«Фармацевтическая разработка» (ICH Q8)].

Материалы и методы. Исследования проводились на лабораторных образцах гелей с коллагеназой камчатского краба с применением методов анализа, рекомендованных Государственной фармакопеей (ГФ) РФ IV, а также ГОСТ 29188.3-91.

Результаты и обсуждение. Сформулирован целевой профиль разрабатываемого геля коллагеназы камчатского краба. На основании потенциальных критических характеристик материала дана оценка рисков фармацевтической субстанции – коллагеназы камчатского краба (размер частиц), вспомогательных веществ (концентрация и сорбционные свойства аэросила, окисление оливкового масла) и рассмотрены потенциальные меры для снижения указанных рисков. Выявлено, что размер частиц субстанции в исходном виде превышает нормы, предложенные для мазей-суспензий ГФ РФ IV, и требуется предварительное измельчение сырья. Фактор содержания аэросила являлся критическим. Наличие сорбционных свойств аэросила не влияло на протеолитическую и коллагенолитическую активность геля коллагеназы. Экспериментально доказано, что химическая нестабильность масляной фазы относится к критическим факторам, и обоснована целесообразность использования антиоксидантов (альфа-токоферола или бутилгидрокситолуола).

Заключение. В ходе исследования были теоретически обоснованы возможные риски фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ геля коллагеназы камчатского краба в соответствии с концепцией QbD. Дана экспериментальная оценка их возможного влияния на показатели качества геля, что позволит обеспечить качество готовой продукции при выпуске посредством устранения выявленных рисков.

Ключевые слова: коллагеназа, гель, фармацевтическая разработка, оценка рисков

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

Вклад авторов. Ю. О. Иванкова выполняла исследования и анализ данных. Б. Б. Сысуйев разработал концепцию и дизайн исследования. С. Б. Евсеева принимала участие в разработке дизайна исследования и написании текста. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Иванкова Ю. О., Сысуйев Б. Б., Евсеева С. Б. Оценка рисков для качества геля с коллагеназой камчатского краба в процессе фармацевтической разработки. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(3):66–71. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-66-71>

The Quality Risk Assessment of Paralithodes Camtschaticus Collagenase Gel in the Process of Pharmaceutical Development

Julia O. Ivankova¹, Boris B. Sysuev^{2✉}, Snezhana B. Evseeva³

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ LLC "Pharmacy", office 13, 14, 38, ter. Village of Veselaya Balka, Volgograd, Volgograd Region, 400032, Russia

✉ Corresponding author: Boris B. Sysuev. E-mail: bsb500@yandex.ru

ORCID: Julia O. Ivankova – <https://orcid.org/0000-0003-1418-9011>; Boris B. Sysuev – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>; Snezhana B. Evseeva – <https://orcid.org/0000-0002-9149-5090>.

Received: 22.09.2022

Revised: 05.07.2023

Published: 25.08.2023

© Иванкова Ю. О., Сысуйев Б. Б., Евсеева С. Б., 2023

© Ivankova J. O., Sysuev B. B., Evseeva S. B., 2023

Abstract

Introduction. The manufacturing and application of enzyme preparations in the semisolid topical products has features associated with their lability. In previous studies, on the set of specifications the gel form was selected, containing aerosil and olive oil, in which the stabilization of collagenase from *Paralithodes camtschaticus* was ensured by lipophilic base. In the pharmaceutical development process, the drug critical quality attributes must be defined. Taking into account the lability of *Paralithodes camtschaticus* collagenase, the identification and minimizing risks are relevant.

Aim. The aim was the risk factors assessment and minimization during the pharmaceutical development of the gel, containing *Paralithodes camtschaticus* collagenase within the QbD concept.

Materials and methods. The laboratory samples of gels, containing *Paralithodes camtschaticus* collagenase, were tested, using the analysis methods recommended by the SP RF 14th ed., as well as GOST 29188.3-91.

Results and discussion. Based on the potential critical characteristics of the material, the pharmaceutical substance *Paralithodes camtschaticus* collagenase (particle size) and excipients (concentration and sorption properties of aerosil, oxidation of olive oil) risk factors were assessed, and potential measures to reduce these risks are considered. It was revealed that the substance particle size in its origin exceeds the norm and requires preliminary grinding. The aerosil content factor was revealed as critical. The sorption properties of aerosil were not affected the proteolytic and collagenolytic activity of the collagenase gel. It was proved that chemical instability of oil refers to critical factors and the antioxidants (alpha-tocopherol or butylhydroxytoluene) content was justified.

Conclusion. In the course of the study, the *Paralithodes camtschaticus* collagenase gel the possible risks of pharmaceutical substances and excipients were theoretically justified in accordance with the QbD concept. An experimental assessment of their possible impact on the gel quality was given, which can improve the finished product quality during manufacturing by eliminating the identified risks.

Keywords: collagenase, gel, pharmaceutical development, risk assessment

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. Julia O. Ivankova carried out research, carried out analysis of the data obtained. Boris B. Sysuev developed the concept and design of the study. Snezhana B. Evseeva took part in the design of the study and the writing of the text. All the authors participated in the discussion of the results.

For citation: Ivankova J. O., Sysuev B. B., Evseeva S. B. The quality risk assessment of *paralithodes camtschaticus* collagenase gel in the process of pharmaceutical development. *Drug development & registration*. 2023;12(3):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-66-71>

ВВЕДЕНИЕ

Коллагеназы считаются эффективными протеолитическими ферментами для очищения ран, в то же время контент-анализ показал, что на российском фармацевтическом рынке присутствует ограниченное число средств на их основе: лиофилизированный порошок для инъекций «Коллализин», медицинская повязка «Дигестол», сорбент дренирующий полимерный стерильный «АсептиСорб»¹. Исходя из этого, разработка состава геля с коллагеназой камчатского краба может считаться актуальной задачей [1, 2].

Производство и применение ферментных препаратов в составе наружных средств имеет особенности, связанные с их лабильностью. Ранее проведены исследования по выбору оптимальной основы мази коллагеназы камчатского краба, в которых на основании совокупности показателей выбран гель аэросила и оливкового масла (липогель, олеогель). Был реализован подход к стабилизации коллагеназы путем включения в липофильную основу для исключения аутолиза [3].

Соблюдение принципа «качество в процессе разработки» (QbD) является базовой концепцией фармацевтической разработки, предполагающей, что ка-

чество закладывается на этапе разработки. В процессе определения состава выявляются особенности фармацевтических субстанций (ФС) и вспомогательных веществ (ВВ), критичные для качества лекарственного препарата. С учетом специфики ФС – лабильности коллагеназы камчатского краба – актуальными являются дальнейшие исследования, направленные на выявление и минимизацию рисков для качества [4–6].

Целью исследования были оценка и минимизация рисков в процессе фармацевтической разработки геля коллагеназы камчатского краба в рамках концепции QbD [«Фармацевтическая разработка» (ICH Q8)].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Коллагеназа камчатского краба (ТУ 9154-032-11734126-10) (ООО «Биопрогресс», Россия); оливковое масло рафинированное фармакопейное (Ph. Eur) (Франция); Аэросил А380 (Ph. Eur) (Evonik Degussa AG, Германия); DL-альфа-токоферол (витамин Е) (Ph. Eur) (Китай); бутилгидрокситолуол (Ph. Eur) (PanReac AppliChem, Испания).

Модельные образцы гелей (содержание аэросила 5–10 %) получали в лабораторных условиях. Проводили испытания образцов по ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази» (описание, pH гелей, размер частиц субстанции).

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 10.09.2022.

Таблица 1. Характеристика свойств ФС и ВВ, определяющих возможные риски

Table 1. Characteristics of the properties of pharmaceutical substances and excipients that determine possible risks

Ингредиент Ingredient	Фактор риска Risk factor	Потенциальное воздействие на критические показатели качества геля Potential impact on CQAS	Мероприятия по снижению рисков Risk reduction action plans
Коллагеназа камчатского краба Paralithodes camtschaticus collagenase	Размер частиц Particle size	Возможно нарушение однородности дозирования и равномерность распределения препарата по коже There may be a violation of uniformity of dosage units and the drug distribution on the skin	Размер частиц определяется в рамках разработки. Содержание белка должно контролироваться при производстве The particle size is determined as part of testing. The protein total content will be monitored during production
Аэросил А380 Aerosil A380	Концентрация Concentration	Влияет на вязкость, термостабильность, намазываемость Affects viscosity, thermal stability, spreadability	Выбор оптимальной концентрации в процессе разработки Choosing the optimal concentration in the development process
	Сорбционные свойства Sorption properties	Изменение активности и биодоступности за счет адсорбции фермента The activity and bioavailability changes due to the adsorption of the enzyme	При разработке необходимо оценивать протеолитическую и коллагенолитическую активность Proteolytic and collagenolytic activity will be evaluated during development
Оливковое масло Olive oil	Химическая нестабильность Chemical instability	Изменение органолептических свойств и показателя «Йодное число» в процессе хранения. The organoleptic properties and the parameter «iodine value» changes at storage	При разработке необходимо оценивать стабильность и проводить исследования по снижению риска Stability will be assessed during development and risk reduction studies will be carried out

Определение термостабильности гелей осуществляли по методикам, изложенным в ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий». Образцы геля массой 10,0 г помещали в климатическую камеру с температурой 40–45 °С на 7 суток. Затем выдерживали при температуре 10–12 °С 7 суток, после чего выдерживали при температуре 20–25 °С 3 суток. Стабильность определяли визуально.

Изучали стабильность при хранении геля коллагеназы в соответствии с ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Образцы, помещенные по 50,0 г в плотно закупоренные банки оранжевого стекла, хранили при температуре 40 °С, что согласно Решению Коллегии ЕЭК № 69 от 10.05.2018 г. соответствует 12 мес. хранения при температуре не выше +10 °С.

Коллагеназную активность определяли методом гидролиза коллагена в пересчете на L-лейцин, используя оптическую плотность окрашенного соединения нингидрина с продуктами гидролиза коллагена при длине волны 400 нм. Активность коллагеназы выражали в МЕ. 1 МЕ = 1 моль продуктов гидролиза коллагена, образованный за 1 мин 1 мг фермента при 37 °С.

Протеолитическую активность геля коллагеназы определяли, используя в качестве субстрата желатиновый гель 5 %, помещенный в пробирки. На поверхность желатинового геля наносили навеску исследуемого геля 1,0 г и фиксировали размер зоны желатина, подвергшийся деструкции, выражая интенсивность протеолиза в мм/г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка состава предусматривает выявление потенциальных критических характеристик материала для обеспечения надлежащего качества продукта и их контроля¹. На основании данных литературы, НД и предварительных исследований дана оценка рисков, связанных со свойствами ФС – коллагеназы камчатского краба, а также ВВ, и возможные мероприятия для их снижения, которые могут быть реализованы в том числе в процессе фармацевтической разработки (таблица 1) [6–8].

Как следует из данных таблицы 1, одним из критериев риска является размер частиц коллагеназы камчатского краба. В случае, если ФС суспензирована в лекарственной форме, размер частиц может изменяться из-за агрегации, разделения фаз на протяжении срока годности. Изменения данного параметра в мазах-суспензиях могут привести к нарушению однородности дозирования коллагеназы в геле, в частности, за счет седиментации более крупных частиц и, как следствие, нарушению точности дозирования фермента и эффективности терапии. Размер частиц может оказывать влияние на характеристику «распределение по коже» геля, что может негативно сказываться на комплаенсе. Согласно требованиям ОФС.1.4.1.0008.18 размер частиц в мазах-суспензиях не должен превышать 100 мкм. Для установления влияния риска по показателю «Размер

¹ European Medicines Agency. Draft Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products. 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-topical-products>. Accessed: 10.09.2022.

частиц» были проведены исследования по установлению размера частиц методом световой микроскопии. Результаты представлены на рисунке 1.

Как показали результаты анализа субстанции коллагеназы камчатского краба, размер частиц в исходном виде составляет от 10 до 150 мкм и превышает нормы, рекомендуемые ОФС для мазей-суспензий, поэтому требуется предварительное измельчение сырья.

Концентрация гелеобразователя Аэросила А380 может оказывать влияние на вязкость, термостабильность, намазываемость готового продукта. Недостаточная концентрация аэросила может приводить к расслаиванию, особенно в условиях возможного изменения температуры в процессе хранения, так как процесс синерезиса гелей ускоряется при низких и высоких температурах [9, 10]. Тестированию термостабильности в условиях хранения при различных температурах подвергались модельные образцы геля коллагеназы с концентрацией Аэросила А380 5–10 % (таблица 2).

Таблица 2. Результаты оценки термостабильности образцов геля

Table 2. Results of thermal stability assessment of gel samples

Образец Sample	Температурный режим, срок хранения (7 суток) Temperature range, storage time (7 days)		
	10–12 °C	20–25 °C	40–45 °C
Образец 1 (аэросила 5,0 %) Sample 1 (aerosil 5,0 %)	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Расслоение Unstable
Образец 2 (аэросила 6,0 %) Sample 2 (aerosil 6,0 %)	Расслоение Unstable	Стабилен Stable	Стабилен Stable
Образец 3 (аэросила 7,0 %) Sample 3 (aerosil 7,0 %)	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable
Образец 4 (аэросила 8,0 %) Sample 4 (aerosil 8,0 %)	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable
Образец 5 (аэросила 9,0 %) Sample 5 (aerosil 9,0 %)	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable
Образец 6 (аэросила 10,0 %) Sample 6 (aerosil 10,0 %)	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable

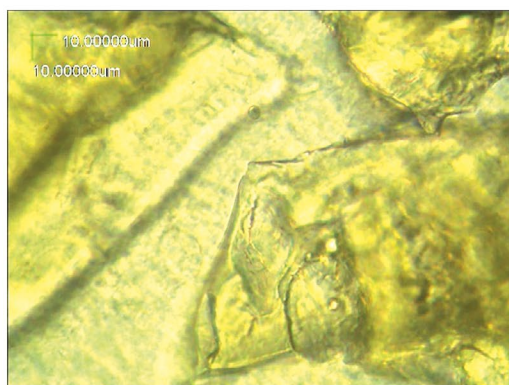


Рисунок 1. Размер частиц субстанции коллагеназы камчатского краба

Figure 1. Paralithodes camtschaticus collagenase substance particle size

В ходе исследования установлено, что образец 1 (аэросила 5 %) после выдерживания в течение 7 суток при температуре 40–45 °C подвергся расслоению, а в образце 2 (аэросила 6 %) расслоение произошло после хранения в течение 7 суток при температуре 10–12 °C. Образцы с концентрацией аэросила 7–10 % оставались стабильными при всех температурных условиях. Таким образом, полученные данные подтверждают, что содержание аэросила в составе основы является критическим.

Для оценки возможного нежелательного влияния аэросила на протеолитическую и коллагенолитическую активность, обеспечивающую эффективность ранеочистения, проведены исследования протеолитической активности геля на модели гидролиза желатина (рисунок 2) и количественная оценка коллагенолитической активности исследуемого геля (таблица 3).

Таблица 3. Коллагенолитическая активность геля с коллагеназой

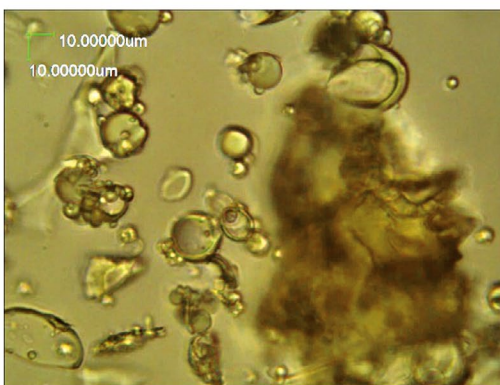
Table 3. Collagenolytic activity of gel with collagenase

Образец Sample	Удельная активность геля экспериментальная, МЕ/г Specific gel activity, experiment, IU/g	Удельная активность геля теоретическая*, МЕ/г Specific gel activity, theoretical*, IU/g
Гель 0,5 % Gel 0,5 %	72,56 ± 0,11	72,62 ± 0,15
Гель 0,2 % Gel 0,2 %	29,30 ± 1,32	29,01 ± 0,41

Примечание. * Коллагенолитическая активность фермента коллагеназы по L-лейцину, определенная экспериментально, составляет 0,0555 МЕ/мг.

Note. *Collagenolytic activity of the collagenase enzyme for L-leucine, determined experimentally, is 0.0555 IU/mg.

Как следует из данных, представленных на рисунке 2, модельные образцы геля с концентраций коллагеназы от 0,1 до 0,5 % превосходили препарат сравнения «Ируксол» по протеолитической активности в отношении желатина. Выраженная протеолитическая активность модельных образцов сохранялась на временном промежутке от 0 до 24 часов. Как следует



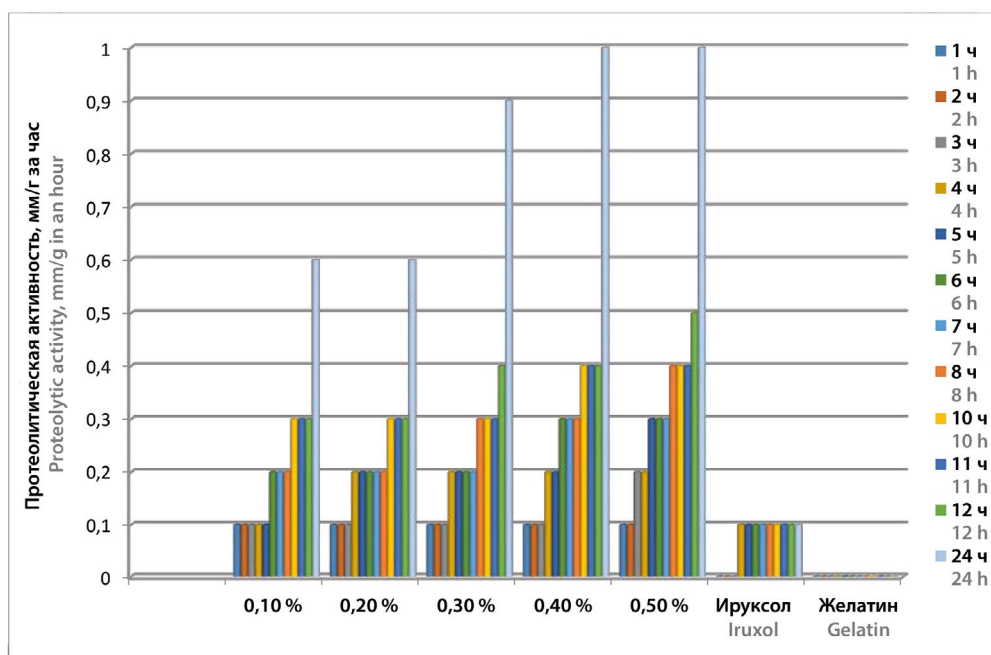


Рисунок 2. Протеолитическая активность геля коллагеназы различной концентрации

Figure 2. Proteolytic activity of collagenase of different concentrations gel samples

из данных таблицы 3, экспериментально определенная удельная активность геля коллагеназы сопоставима с теоретически рассчитанной для испытуемых концентраций фермента 0,20 и 0,50 %. Таким образом, наличие сорбционных свойств у аэросила не влияло на протеолитическую и коллагенолитическую активность геля с коллагеназой.

Химическая лабильность оливкового масла относится к факторам риска разрабатываемого геля (см. таблица 1), так как может оказывать влияние на его стабильность и сроки годности из-за окисления ненасыщенных жирных кислот, которое возможно в процессе хранения (изменение запаха, pH лекарственной формы). Исходя из этого, было изучено влияние оливкового масла на качество геля и возможность снижения рисков для качества путем введения в состав основы антиоксидантов: альфа-токоферола (образец геля 8) и бутилгидрокситолуола (образец геля 9) в концентрации 0,5 % (согласно рекомендуемым нормам ввода). Исследовано влияние антиоксидантов на качество геля в процессе хранения методом ускоренного изучения стабильности в течение 46 сут., что соответствует 12 мес. хранения при температуре не выше +10 °C (Решение Коллегии ЕЭК № 69 от 10.05.2018 г.). Результаты представлены в таблице 4.

Как следует из данных таблицы 4, в образцах геля, не содержащих антиоксидант, изменялся запах. В процессе хранения значение pH снижалось во всех образцах. В образце геля 7 показатель изменился с $5,60 \pm 0,18$ до $5,30 \pm 0,18$, оставаясь в пределах pH содержимого раны на стадии воспаления (5,5 до 7,0) [11]. Максимальное снижение протеолитической активности зафиксировано у образцов без антиокси-

данта. Также наиболее значительно снижалось значение йодного числа в образцах без антиоксидантов, что свидетельствует об эффективности добавления в состав геля антиоксиданта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования в рамках фармацевтической разработки геля коллагеназы камчатского краба в соответствии с концепцией QbD были теоретически обоснованы возможные риски ФС – коллагеназы камчатского краба и ВВ (оливкового масла, аэросила). Дана экспериментальная оценка их возможного влияния на качество геля и предложены пути снижения рисков. Полученные данные позволяют минимизировать риски при производстве геля коллагеназы, а также гарантировать качество готовой продукции в процессе всего срока годности.

ЛИТЕРАТУРА

- Waycaster C., Carter M. J., Gilligan A. M., Mearns E. S., Fife C. E., Milne C. T. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase ointment for chronic dermal ulcers. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2018;7(2):149–165. DOI: 10.2217/ce-2017-0066.
- Майорова А. В., Сысуев Б. Б., Иванкова Ю. О., Ханалиева И. А. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5):260–270. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270.
- Иванкова Ю. О., Верниковский В. В., Степанова Э. Ф. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2–2:478.

Таблица 4. Оценка рисков для качества геля коллагеназы в процессе хранения, связанных с наличием/отсутствием антиоксиданта
Table 4. Assessment of risks on the collagenase gel quality during storage, associated with the presence/absence of the antioxidant

Показатель Index	Свежеприготовленный After preparation					Хранение 46 суток, 40 °C 46 storage days, 40 °C		
	Образец 7 Sample 7	Образец 8 Sample 8	Образец 9 Sample 9	Образец 7 Sample 7	Образец 8 Sample 8	Образец 9 Sample 9	Образец 8 Sample 8	Образец 9 Sample 9
Описание Appearance	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с характерным запахом коллагеназы Yellow-brown transparent homogeneous gel, odor characteristic to collagenase	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с характерным запахом коллагеназы Yellow-brown transparent homogeneous gel, odor characteristic to collagenase	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с характерным запахом коллагеназы Yellow-brown transparent homogeneous gel, odor characteristic to collagenase	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с резким запахом, характерным для прогорклых масел Transparent brown color homogeneous gel with odor of rancid oils	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с характерным запахом коллагеназы Yellow-brown transparent homogeneous gel, odor characteristic to collagenase	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с характерным запахом коллагеназы Yellow-brown transparent homogeneous gel, odor characteristic to collagenase	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с характерным запахом коллагеназы Yellow-brown transparent homogeneous gel, odor characteristic to collagenase	Прозрачный однородный желто-коричневого цвета с характерным запахом коллагеназы Yellow-brown transparent homogeneous gel, odor characteristic to collagenase
pH	5,60 ± 0,18	5,63 ± 0,10	5,67 ± 0,28	5,30 ± 0,18	5,70 ± 0,10	5,60 ± 0,18	5,70 ± 0,10	5,60 ± 0,18
Йодное число Iodine value	71,33 ± 1,06	70,67 ± 1,06	67,67 ± 1,06	61,67 ± 1,28	66,33 ± 1,06	66,67 ± 1,06	66,33 ± 1,06	66,67 ± 1,06
Протеолитическая активность, мм/г Proteolytic activity, mm/g	12,33 ± 0,54	11,00 ± 0,66	10,83 ± 0,42	9,00 ± 0,00	8,00 ± 0,66	9,08 ± 0,20	8,00 ± 0,66	9,08 ± 0,20

- 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.
- Верниковский В. В., Степанова Э. Ф. Имобилизованные протеазы для очищения раневых поверхностей. *Российский химический журнал*. 2010;LIV(6): 94–100.
- Chang R.-K., Raw A., Lionberger R., Yu L. Generic development of topical dermatologic products, Part II: quality by design for topical semisolid products. *The AAPS Journal*. 2013;15(3):674–683. DOI: 10.1208/s12248-013-9472-8.
- Sivaraman A., Banga A. K. Quality by design approaches for topical dermatological dosage forms. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*. 2015;4:9–21. DOI: 10.2147/rrtd.s82739.
- Chavda H. Qbd in developing topical dosage forms. *Ely. J. Pharm. Res.* 2016;2:1–2.
- Xiong C., Wei F., Li W., Liu P., Wu Y., Dai M., Chen J. Mechanism of Polyacrylamide Hydrogel Instability on High-Temperature Conditions. *ACS Omega*. 2018;3(9):10716–10724. DOI: 10.1021/acsomega.8b01205.
- Albiero M., Fullin A., Villano G., Biasiolo A., Quarta S., Bernardotto S., Turato C., Ruvoletto M., Fadini G. P., Pontisso P., Morpurgo M. Semisolid Wet Sol-Gel Silica/Hydroxypropyl Methyl Cellulose Formulation for Slow Release of Serpin B3 Promotes Wound Healing In Vivo. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1944. DOI: 10.3390/pharmaceutics14091944.
- Морозов А. М., Армасов А. Р., Сергеев А. Н., Жуков С. В., Беляк М. А., Соболев Е. А., Муравлянцева М. М. Влияние pH на динамику течения раневого процесса в послеоперационном периоде. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье*. 2021;11(2):87–91. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.2.clin.9.

REFERENCES

- Waycaster C., Carter M. J., Gilligan A. M., Mearns E. S., Fife C. E., Milne C. T. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase ointment for chronic dermal ulcers. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2018;7(2):149–165. DOI: 10.2217/ce-2017-0066.
- Mayorova A. V., Sysuev B. B., Ivankova J. O., Hanaliev I. A. Collagenases in medical practice: modern collagenase-based preparations and prospects for their improvement. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5):260–270. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270.
- Ivankova J. O., Vernikovskiy V. V., Stepanova E. F. Study selection framework for external medicinal forms collagenase. *Modern problems of science and education*. 2015;2–2:478. (In Russ.)
- 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.
- Vernikovskiy V. V., Stepanova E. F. Immobilized proteases for cleaning wound surfaces. *Russian Journal of General Chemistry*. 2010;LIV(6):94–100. (In Russ.)
- Chang R.-K., Raw A., Lionberger R., Yu L. Generic development of topical dermatologic products, Part II: quality by design for topical semisolid products. *The AAPS Journal*. 2013;15(3):674–683. DOI: 10.1208/s12248-013-9472-8.
- Sivaraman A., Banga A. K. Quality by design approaches for topical dermatological dosage forms. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*. 2015;4:9–21. DOI: 10.2147/rrtd.s82739.
- Chavda H. Qbd in developing topical dosage forms. *Ely. J. Pharm. Res.* 2016;2:1–2.
- Xiong C., Wei F., Li W., Liu P., Wu Y., Dai M., Chen J. Mechanism of Polyacrylamide Hydrogel Instability on High-Temperature Conditions. *ACS Omega*. 2018;3(9):10716–10724. DOI: 10.1021/acsomega.8b01205.
- Albiero M., Fullin A., Villano G., Biasiolo A., Quarta S., Bernardotto S., Turato C., Ruvoletto M., Fadini G. P., Pontisso P., Morpurgo M. Semisolid Wet Sol-Gel Silica/Hydroxypropyl Methyl Cellulose Formulation for Slow Release of Serpin B3 Promotes Wound Healing In Vivo. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1944. DOI: 10.3390/pharmaceutics14091944.
- Morozov A. M., Armasov A. R., Sergeev A. N., Zhukov S. V., Sobol E. A., Muravlyantseva M. M., Belyak M. A. Influence of pH on the dynamics of the wound process in the postoperative period. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health)*. 2021;11(2):87–91. (In Russ.) DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.2.clin.9.