



Применение рискориентированного подхода для определения критических параметров процесса получения лиофилизата на основе производного ЛХС-1269

А. В. Ланцова¹, Е. В. Санарова¹, О. Л. Орлова¹, А. П. Колпаксиди¹, Н. А. Оборотова¹, Л. Л. Николаева^{1, 2}✉, З. С. Шпрах¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России). 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ **Контактное лицо:** Николаева Людмила Леонидовна. **E-mail:** alima91@yandex.ru

ORCID: А. В. Ланцова – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>;
Е. В. Санарова – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>;
О. Л. Орлова – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>;
А. П. Колпаксиди – <https://orcid.org/0000-0001-9388-1019>;
Н. А. Оборотова – <https://orcid.org/0000-0002-6986-3942>;
Л. Л. Николаева – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>;
З. С. Шпрах – <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>.

Статья поступила: 08.04.2025

Статья принята в печать: 19.05.2025

Статья опубликована: 03.04.2026

Резюме

Введение. Сохранение основных параметров качества лекарственного средства (ЛС) – залог его успешного применения в клинической практике. Продуктивное использование результатов выявления и оценки рисков позволяет гарантировать эффективность и безопасность ЛС за счет предупредительных мер по выявлению и устранению потенциальных угроз для качества при его разработке и производстве.

Цель. Цель исследования – выявление критических точек технологического процесса получения лиофилизированной лекарственной формы соединения из класса индолокарбазолов ЛХС-1269 с использованием рискориентированного подхода.

Материалы и методы. Для анализа рисков в технологии получения лиофилизата на основе ЛХС-1269 применяли инструменты и методы анализа управления рисками, представленные в руководствах ICH Q8, Q9, Q10, Государственной фармакопеи РФ XV изд. и ГОСТР ИСО 31000-2019.

Результаты и обсуждение. При идентификации рисков производственного процесса выявлены основные критические параметры процесса и критические контрольные точки, среди которых наибольшее значение оказывают соблюдение режима растворения фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, фильтрации полученного раствора и его лиофилизации, а также контроль по основным показателям качества, характерным для лиофилизатов для парентерального применения.

Заключение. Применение выбранного подхода позволило выявить и оценить возможные риски для качества продукции на разных стадиях производства ЛС «ЛХС-1269, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 25 мг» и разработать стратегию по устранению или смягчению данных рисков и достижению необходимых целей, а именно получения качественного, эффективного и безопасного ЛС.

Ключевые слова: ЛХС-1269, лиофилизат, фармацевтическая разработка, анализ опасности, критические контрольные точки, критический параметр процесса

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

Вклад авторов. А. В. Ланцова – планирование исследования и обработка результатов. Е. В. Санарова, О. Л. Орлова, Л. Л. Николаева – проведение критического анализа рисков, обработка полученных результатов, написание статьи. А. П. Колпаксиди – подготовка графического материала. Н. А. Оборотова и З. С. Шпрах – внесение значимых исправлений в содержание работы, окончательное утверждение публикуемой рукописи.

Для цитирования: Ланцова А. В., Санарова Е. В., Орлова О. Л., Колпаксиди А. П., Оборотова Н. А., Николаева Л. Л., Шпрах З. С. Применение рискориентированного подхода для определения критических параметров процесса получения лиофилизата на основе производного ЛХС-1269. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2026;15(2):81–91. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2076>

Application of a risk-based approach to determine critical parameters of the process of obtaining a lyophilisate based on a derivative of LCS-1269

Anna V. Lantsova¹, Ekaterina V. Sanarova¹, Olga L. Orlova¹, Alexander P. Kolpaksidi¹, Natalia A. Oborotova¹, Lyudmila L. Nikolaeva^{1,2✉}, Zoya S. Shprakh¹

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

² I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

✉ **Corresponding author:** Lyudmila L. Nikolaeva. **E-mail:** alima91@yandex.ru

ORCID: Anna V. Lantsova – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>;
Ekaterina V. Sanarova – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>;
Olga L. Orlova – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>;
Alexander P. Kolpaksidi – <https://orcid.org/0000-0001-9388-1019>;
Natalia A. Oborotova – <https://orcid.org/0000-0002-6986-3942>;
Lyudmila L. Nikolaeva – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>;
Zoya S. Shprakh – <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>.

Received: 08.04.2025

Accepted: 19.05.2025

Published: 03.04.2026

Abstract

Introduction. Maintaining the basic quality parameters of a drug is the key to its successful use in clinical practice. Productive use of the results of risk identification and assessment allows us to guarantee the effectiveness and safety of medicines through preventive measures to identify and eliminate potential threats to quality during their development and production.

Aim. The aim of the study was to identify critical points in the technological process of obtaining a lyophilized dosage form of a compound from the class of indolocarbazoles LCS-1269 using a risk-based approach.

Materials and methods. To analyze the risks in the technology for obtaining a lyophilisate based on LCS-1269, the risk management analysis tools and methods presented in the ICH Q8, Q9, Q10, State Pharmacopoeia of Russia XV ed. and ISO 31000-2019 guidelines were used.

Results and discussion. When identifying risks of the production process, the main critical process parameters and critical control points were identified, among which the most important are compliance with the mode of dissolution of the pharmaceutical substance and excipients, filtration of the resulting solution and its lyophilization, as well as control over the main quality indicators characteristic of lyophilized dosage forms for parenteral use.

Conclusion. The application of the selected approach made it possible to identify and assess possible risks to product quality at different stages of production of the drug "LCS-1269, lyophilisate for preparation of injection solution 25 mg" and to develop a strategy to eliminate or mitigate these risks and achieve the necessary goals, namely, obtaining a high-quality, effective and safe medicinal product.

Keywords: substance LCS-1269, lyophilisate, pharmaceutical development, hazard analysis, critical control points, critical process parameter

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. Anna V. Lantsova – planning the study and processing the results. Ekaterina V. Sanarova, Olga L. Orlova, Lyudmila L. Nikolaeva – conducting a critical risk analysis, processing the obtained results, writing the article. Alexander P. Kolpaksidi – preparation of graphic material. Natalia A. Oborotova and Zoya S. Shprakh – significant corrections to the content of the work, final approval of the published manuscript.

For citation: Lantsova A. V., Sanarova E. V., Orlova O. L., Kolpaksidi A. P., Oborotova N. A., Nikolaeva L. L., Shprakh Z. S. Application of a risk-based approach to determine critical parameters of the process of obtaining a lyophilisate based on a derivative of LCS-1269. *Drug development & registration.* 2026;15(2):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2076>

ВВЕДЕНИЕ

В производственном процессе лекарственных средств (ЛС) неизменно фигурирует определенная степень риска, влияющая на безопасное клиническое применение. Качество ЛС должно обеспечиваться в течение всего жизненного цикла, а сохранение основных параметров качества ЛС – залог его успешного применения в клинической практике. Внедрение риск-анализа гарантирует производство высококачественных, эффективных и безопасных ЛС благодаря применению упреждающих мер по выявлению и устранению вероятных угроз для качества как на этапе фармацевтической разработки, так и в фазе переноса технологий [1]. Очень часто модификация технологического процесса (ТП) при увеличении объемов производства вызывает корректировку состава лекарственной формы (ЛФ) и содержания вспомогательных веществ (ВВ) по сравнению с заявленными при регистрации значениями. Такие модификации могут оказывать влияние на безопасность, эффективность и качество ЛС и должны контролироваться и сводиться до минимума (61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

В 2005 г. было принято руководство ICH Q9 «Управление рисками качества», которое с марта 2008 г. включено в качестве приложения № 20 в правила GMP. Данный документ вводит основные правила использования риск-анализа для обеспечения качества ЛС, а также продуктов биологического и биотехнологического происхождения на протяжении всего жизненного цикла производства, включая этапы получения и введения сырья/субстанций, добавления растворителей, наполнителей и других ВВ. При этом в качестве пути, который позволил бы заранее оценить влияние ряда факторов, включая технологические, на качество готовых ЛФ, а также степень этого влияния и таким образом продуманно учитывать и планировать выполнение требований GMP, а также предупредительных и корректирующих мероприятий, предполагается использовать анализ рисков.

В зависимости от назначения существуют различные подходы идентификации и оценки рисков [2–5].

Так, при подборе состава такролимуса в виде микроэмульсий с помощью анализа видов, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effect and Criticality Analysis, FMECA) определяли критические параметры рецептуры и ТП. При этом было установлено, что процентное содержание масла, поверхностно-активных веществ, ВВ, скорость добавления фосфатно-солевого буфера и давление в микрофлюидизере являются факторами высокого риска, так как могут привести к агрегации, коалесценции или даже разделению фаз [2].

С помощью методологии анализа опасности и пригодности к эксплуатации (Hazard and Operability Studies, HAZOP) были выявлены технические решения по снижению профессиональных рисков при производстве полигидроксикапролатов из промышленных отходов [6].

При комплексной оценке ТП производства лиофилизата на основе пептида ГК-2 выявлено, что наибольший риск получения некачественного продукта возможен при нарушении процесса приготовления раствора, фильтрации, замораживания, первичной и вторичной сушки, а также укупорки флаконов [7].

Избрание определенного способа оценки определяется полнотой информации о продукте и процессе, практическим опытом в производстве продукта и др. Стандартная схема анализа рисков показана на рисунке 1.

По данным рисунка 1, изучение рисков включает три этапа: установление, анализ и оценку. Рискам присваивается оценка в баллах, и строится матрица/диаграмма «причина – следствие» для установления приоритетов, при этом результаты представляют таковым образом, чтобы отделить критические и значительные риски от незначительных [8–10].

Целью данной статьи является выявление критических точек ТП получения лиофилизата на основе соединения из класса индокарбазолов ЛХС-1269 с использованием рискориентированного подхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа рисков в технологии получения лиофилизата на основе ЛХС-1269 применяли инструменты и методы анализа управления рисками, а также процессный подход. Ход исследования был основан на идентификации критических параметров процесса (КПП) и критических контрольных точек (ККТ), а также установлении допустимых диапазонов в показателях качества для предотвращения возникновения опасностей. При этом опирались на руководства ICH Q8, Q9, Q10, Государственную фармакопею (ГФ) РФ XV изд. и ГОСТ Р ИСО 31000-2019.

Объекты исследования: ЛХС-1269, «ЛХС-1269, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 25 мг» (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) [11, 12], а также ВВ и растворители, входящие в состав ЛФ и используемые в ТП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На базе экспериментальных лабораторий в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» был синтезирован целый ряд высокоактивных индокарбазолов, на основе одного из которых разработана парентеральная ЛФ «ЛХС-1269, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 25 мг». Технология получения лиофилизата, включающая 6 последовательных стадий, описана в статье [11].

Технология получения лиофилизата подобрана с учетом чувствительности лиофилизации к малейшим изменениям температурного режима, давления и других факторов¹, а также с применением основных

¹ Методические рекомендации № 99/145 «Упаковка стерильных лекарственных средств» утвержденные Минздравом РФ 2 декабря 1999 г. Доступно по: <https://base.garant.ru/4180101/?ysclid=m2vxm8m1py818017156>. Ссылка активна на 20.10.2024.

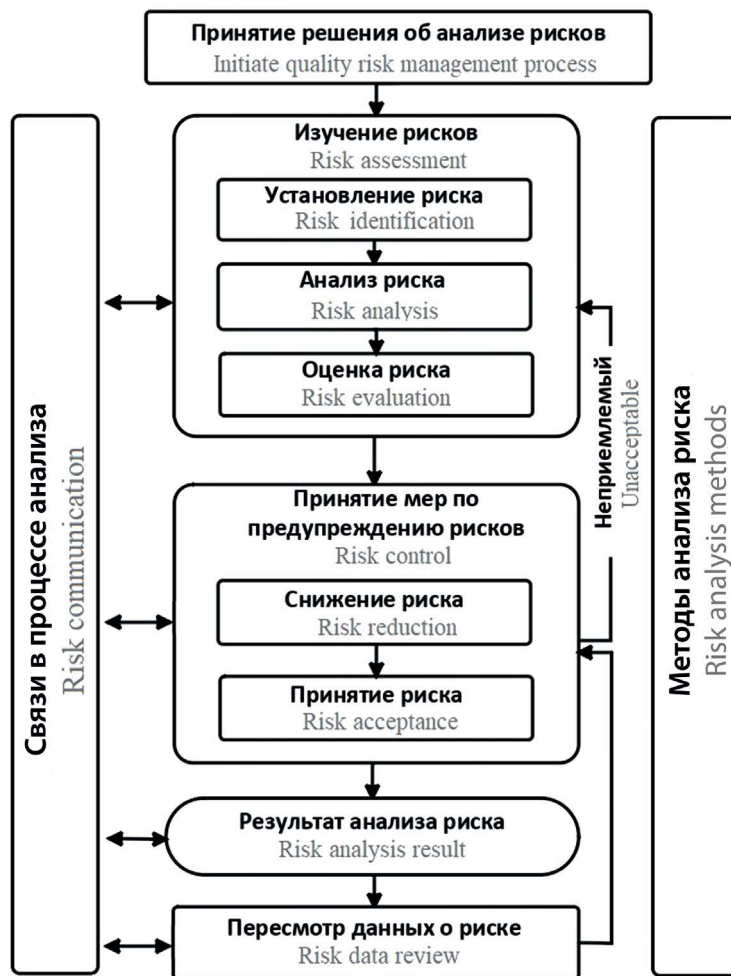


Рисунок 1. Типовая схема процесса анализа рисков по ICH Q9

Figure 1. Overview of a typical quality risk management process according to ICH Q9

элементов концепции «качество путем разработки» (Quality by Design, QbD) [13] и в соответствии с требованиями раздела «Фармацевтическая разработка» регистрационного досье на ЛС.

Идентификацию рисков и установление их уровня начали с определения КПП и ККТ всего производственного процесса.

КПП в технологии получения лиофилизата связаны со свойствами активной субстанции, наполнителей, криопротектора, растворителей и растворов, применяемых для сублимации и для регидратации. Состав ВВ и их количество влияют на выбор температурных режимов заморозки и сублимационной сушки на стадии лиофилизации [8, 10].

На этапе фармацевтической разработки ЛФ для труднорастворимой субстанции ЛХС-1269 было изучено влияние различных соразтворителей на растворимость ЛХС-1269. Изучили около 30 модельных составов и установили, что в качестве основного растворителя для субстанции ЛХС-1269 необходимо использовать спиртовой раствор поливинилпирролидона (ПВП), а для получения стабильного истинного

раствора разводить полученный спиртовой раствор 5%-м раствором полисорбата-80. На основании полученных данных разработан состав и лабораторная технология получения ЛФ [12].

Проведенные нами исследования определили важность контроля следующих параметров: порядка введения ингредиентов при приготовлении спиртового раствора ЛХС-1269 и ПВП, контроля массы всех ингредиентов, объема этилового спирта 95%-го и объема раствора полисорбата-80, скорости перемешивания (400 об/мин), температуры нагревания (60 °C), времени растворения (в зависимости от объема серии).

Установлено, что время приготовления спиртового раствора ЛХС-1269 и ПВП прямо пропорционально количеству взятых ингредиентов и общему объему серии (1,5–2 ч для 160 мл, и 4 ч для 800 мл, рисунок 2). Постоянное перемешивание (400 об/мин) и нагревание (60 °C) раствора позволяют получить качественный полупродукт в виде истинного прозрачного раствора. Понижение скорости перемешивания до 200 об/мин увеличивает время растворе-

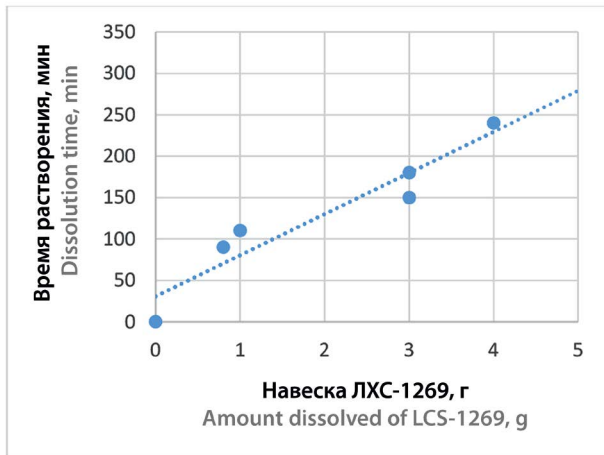


Рисунок 2. Скорость растворения субстанции ЛХС-1269 в спиртовом растворе

Figure 2. The rate of dissolution of the substance LCS-1269 in an alcohol solution

ния в 1,5–2 раза, а снижение температуры нагревания до 40 °С приводит к увеличению времени растворения в 3,5 раза.

Для получения стерильного продукта необходимо контролировать параметры фильтрации раствора (проводили под вакуумом с использованием системы Stericup, фильтр с диаметром пор 0,22 мкм), целостность фильтра, процент потерь при фильтрации в общем объеме и концентрацию действующего вещества.

Порядок введения ингредиентов в раствор и температура их растворения должны быть неизменными, попытки изменения технологии растворения не позволили получить раствор ЛХС-1269 требуемой концентрации.

При разработке режима лиофилизации определили эвтектическую температуру водно-спиртового раствора ЛХС-1269, которая составила минус 28–33 °С. Низкая температура эвтектики, а также наличие спирта в составе указывали на необходимость проведения длительного замораживания и выдерживания при низкой температуре на полке сублимационной установки после включения вакуума.

В процессе сублимационного высушивания требуется соблюдать температурный режим, контролировать скорость заморозки и нагрева камеры на всех этапах данной стадии ТП, а также давление в камере [8].

До и после лиофилизации полупродукт и конечный продукт проверяется по основным показателям качества, регламентированным действующей нормативной документацией для данной ЛФ. Такой контроль качества позволяет выявить технологический этап, на котором происходят существенные деструктивные процессы, и факторы, оказывающие максимальное воздействие на качество ЛХС-1269 и ВВ [8, 10].

Определение внешнего вида лиофилизата проводили визуально, в сомнительных случаях при выборке лиофилизата на стадии УМО применяли оптическую микроскопию (микроскоп ZEISS Axio Imager A2) в УФ-свете (темный светофильтр DF). Модельные составы всех серий лиофилизата имели кристаллическую природу (рисунок 3).

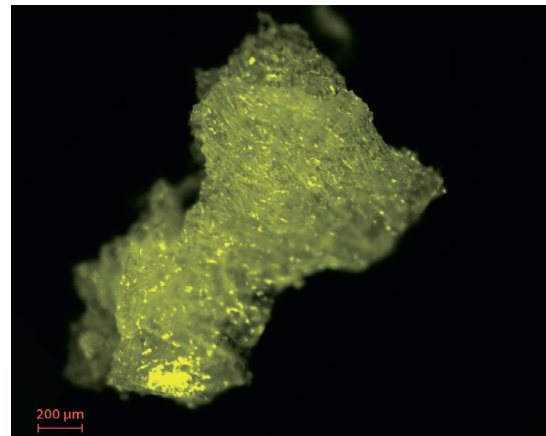


Рисунок 3. Лيوфилизат ЛХС-1269 под микроскопом (увеличение в 5 раз)

Figure 3. Lyophilisate LCS-1269 under a microscope (5x magnification)

В процессе разработки технологии получения и режима лиофилизации были определены объем флаконов и объем наполнения для лиофилизации. При объеме раствора 2 мл (10 мг действующего вещества) оптимально использовать флаконы вместимостью 10 мл, при этом толщина слоя лиофилизата составляет 0,8 см и занимает он около 25 % объема флакона. А при объеме раствора 5 мл (25 мг действующего вещества) оптимально использовать флаконы вместимостью 20 мл, при этом толщина слоя лиофилизата составляет 1 см и он занимает около 27 % объема флакона. Данные объемы заполнения флаконов были выбраны экспериментальным путем по таким параметрам, как внешний вид получаемого лиофилизата (сухая пористая масса желтого цвета), изменение содержания действующего вещества и количество (в %) флаконов с недосушенным лиофилизатом (рисунок 4, таблица 1).

Дозировка 10 мг оказалась удобной для проведения исследований по разработке аналитических методик контроля качества и для проведения исследований *in vitro* и *in vivo* на мелких животных. Для доклинических исследований с участием более крупных животных целесообразнее оказалось применение ЛС с дозировкой во флаконе 25 мг (рисунок 5).

На основании данных по экспериментальным сериям провели предварительную оценку рисков производства, оценили воздействие отдельных операций ТП на КПП готового ЛС и определили высоко-



Рисунок 4. Влияние объема флакона и объема заполнения флакона на качество лиофилизата

Figure 4. The influence of vial volume and vial filling volume on the quality of the lyophilisate

рисковые операции, которые нуждаются во внутр-производственном контроле. Предварительную оценку операций проводили по балльной системе (таблица 2).

Таблица 1. Влияние объема заполнения флакона и объема флакона на потери ЛХС-1269 после лиофилизации

Table 1. Effect of vial filling volume and vial volume on the loss of LCS-1269 after lyophilization

Объем раствора / объем флакона, мл Solution volume / volume of vial, ml	Уменьшение содержания ЛХС-1269 при лиофилизации, % Reduction in the content of LCS-1269 during lyophilization, %		
	желтая пористая «таблетка» yellow, porous "tablet"	«таблетка» с карамельной подложкой "tablet" with caramel base	частично недосушенная «таблетка» partially underdried "tablet"
2/10	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,6	7,0 ± 0,5
3/10	2,8 ± 1,5	1,4 ± 0,5	11,3 ± 0,9
4/10	1,9 ± 0,7	2,3 ± 0,7	9,8 ± 1,1
3/20	2,0 ± 0,5	1,9 ± 0,9	9,3 ± 0,5
4/20	1,3 ± 0,5	1,8 ± 0,5	8,0 ± 1,1
5/20	0,9 ± 0,9	1,1 ± 0,5	8,8 ± 0,5
6/20	1,0 ± 0,5	2,9 ± 0,6	10,7 ± 0,5
7/20	1,7 ± 0,7	2,1 ± 0,5	12,1 ± 0,2

Таблица 2. Балльная шкала для оценки критичности показателей качества ЛФ

Table 2. Scoring scale for assessing the criticality of quality indicators of a dosage form

Влияние Impact	Балл Score	Описание Description
Низкое Low	1	процессы, оказывающие незначительное влияние на показатели качества ЛФ processes that have little impact on the quality indicators of the dosage form
Среднее Average	3	процессы, оказывающие умеренное влияние processes that have a moderate impact
Высокое High	5	процессы, оказывающие значительное влияние на показатели качества ЛФ, на основе которых приводится выбраковка всей серии продукции processes that have a significant impact on the quality indicators of a dosage form, on the basis of which the entire series of products is rejected

По результатам балльного расчета рисков, представленным в таблице 3 и в графическом виде на рисунке 5, установлено, что на получение качественного продукта сильнее всего влияют стадия приготовления стерильного раствора ЛХС-1269 и процесс лиофилизации, а наиболее критичными показателями качества являются подлинность, прозрачность и pH раствора, и количественное содержание ЛХС-1269 в единице упаковки.

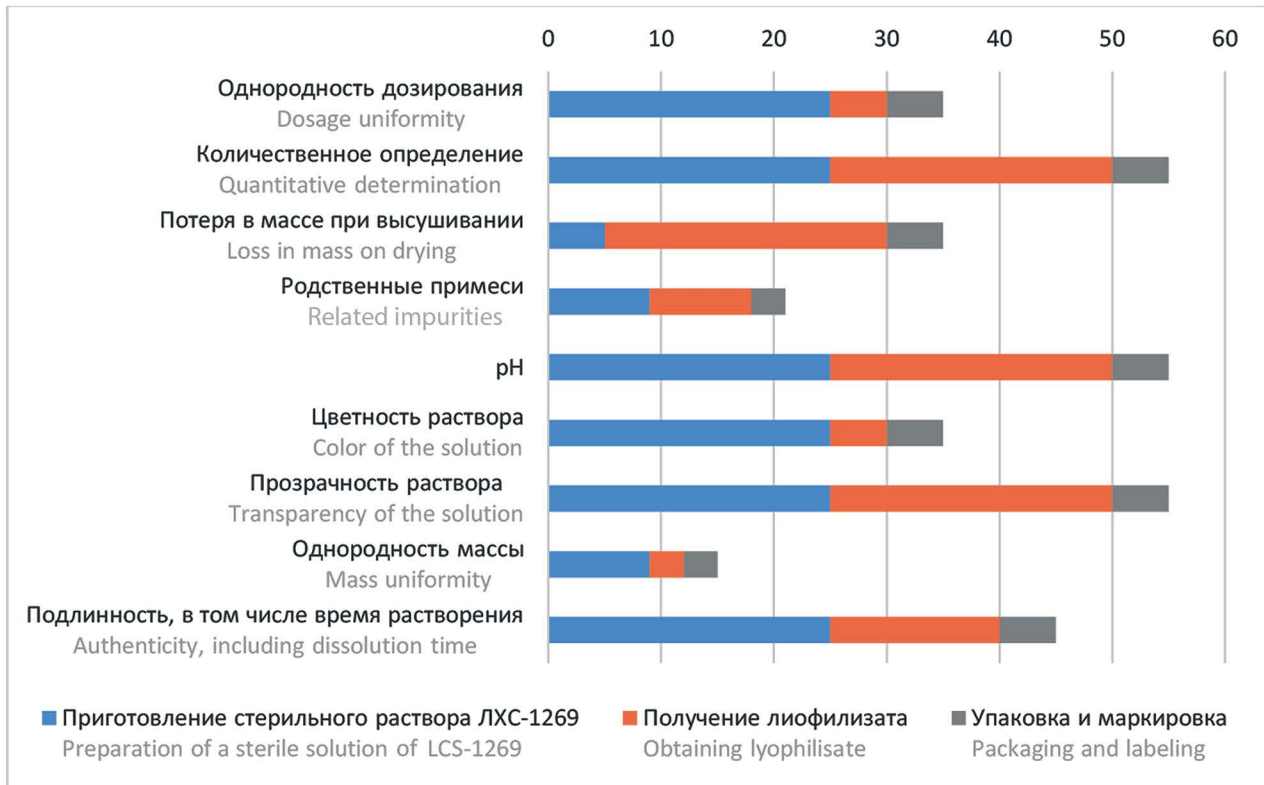


Рисунок 5. Графическое представление расчетной оценки рисков ЛФ «ЛХС-1269, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 25 мг»

Figure 5. Graphical representation of the calculated risk assessment of the dosage form "LCS-1269, lyophilisate for the preparation of injection solution 25 mg"

Таблица 3. Предварительная оценка рисков процесса производства ЛФ «ЛХС-1269, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 25 мг»

Table 3. Preliminary risk assessment of the manufacturing process of the dosage form "LCS-1269, lyophilisate for the preparation of injection solution 25 mg"

Определяемый показатель качества Quality indicator	Балл ¹ Score ¹	Технологический процесс Technological process			Итого ¹² Total ¹²
		Приготовление стерильного раствора ЛХС-1269 Preparation of a sterile solution of LCS-1269	Получение готового продукта (лиофилизата) Obtaining the finished product (lyophilisate)	Упаковка и маркировка Packaging and labeling	
Подлинность, в том числе время растворения Authenticity, including dissolution time	5	5	3	1	45
Однородность массы Mass uniformity	3	3	1	1	15
Прозрачность раствора Transparency of the solution	5	5	5	1	55
Цветность раствора Color of the solution	5	5	1	1	35
pH	5	5	5	1	55
Родственные примеси Related impurities	3	3	3	1	21

Определяемый показатель качества Quality indicator	Балл ¹ Score ¹	Технологический процесс Technological process			Итого 1 ² Total 1 ²
		Приготовление стерильного раствора ЛХС-1269 Preparation of a sterile solution of LCS-1269	Получение готового продукта (лиофилизата) Obtaining the finished product (lyophilisate)	Упаковка и маркировка Packaging and labeling	
Потеря в массе при высушивании Loss in mass on drying	5	1	5	1	35
Количественное определение Quantitative determination	5	5	5	1	55
Однородность дозирования Dosage uniformity	5	5	1	1	35
Итого 2 ³ Total 2 ³	41	37	31	9	

Примечание.

¹ Баллы – относительная критичность (в соответствии с разработанной шкалой).

² Итого 1 – (критичность) × (сумма оценок каждого процесса).

³ Итого 2 – сумма оценок процесса.

Note.

¹ Score – relative criticality (in accordance with the developed scale).

² Total 1 – (criticality) × (sum of ratings of each process).

³ Total 2 – sum of ratings of the process.

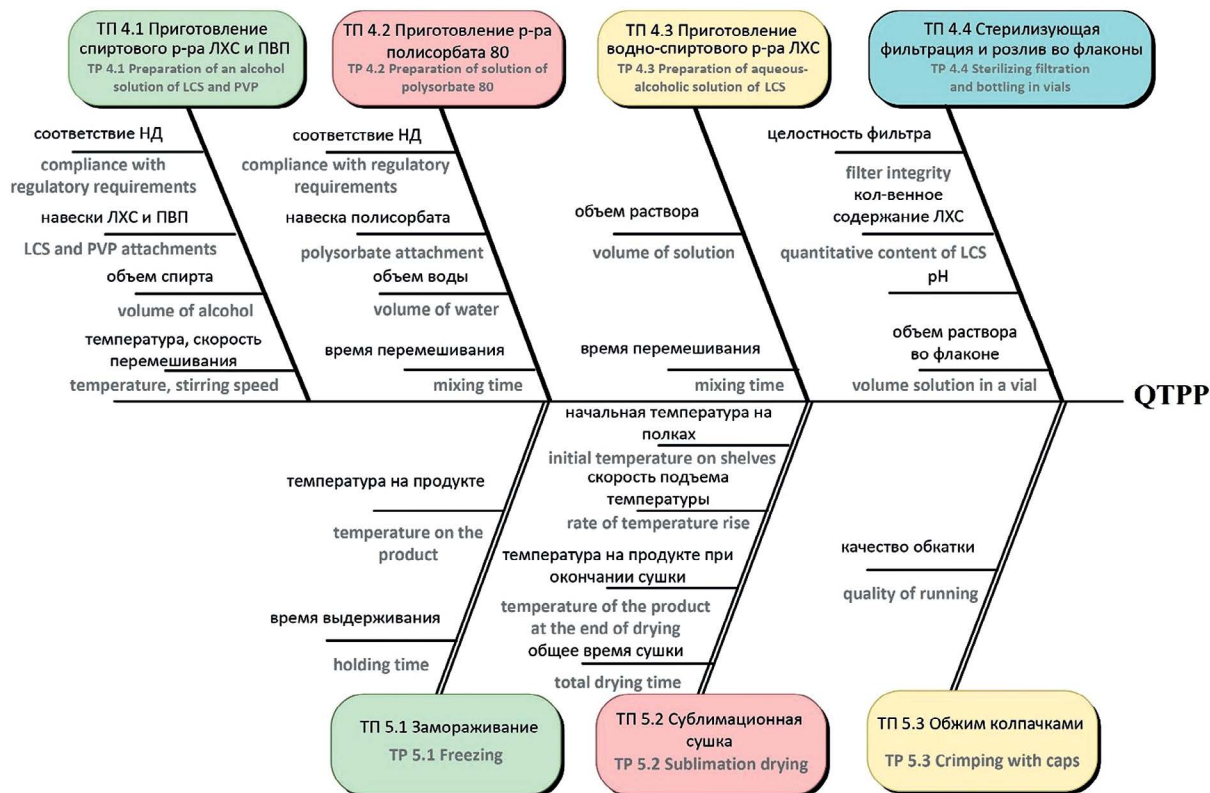


Рисунок 6. Диаграмма Исикавы технологических стадий производства лиофилизата ЛХС-1269

Figure 6. Ishikawa diagram of the technological stages of production of lyophilisate LCS-1269

Таблица 4. Уровень критичности на различных стадиях ТП ЛФ «ЛХС-1269, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 25 мг»

Table 4. Criticality level at various stages of the technological process of the dosage form "LCS-1269, lyophilisate for the preparation of injection solution 25 mg"

Контрольная точка Control point	Контролируемый показатель Controlled indicator	Допустимый критерий приемлемости Acceptance criterion	Уровень критичности Criticality level
ТП-4. Приготовление стерильного раствора ЛХС-1269 Technological process (TP) 4. Preparation of a sterile solution of LCS-1269			
ТП-4.1. Приготовление спиртового раствора ЛХС-1269 и ПВП TP-4.1. Preparation of an alcohol solution of LCS-1269 and polyvinylpyrrolidone (PVP)	Показатели качества ПВП, ЛХС-1269 Quality indicators of PVP, LCS-1269	Соответствие НД Compliance with regulatory documents	К С
	Масса ПВП и ЛХС-1269, объема спирта этилового 95 % Weight of PVP and LCS-1269, volume of 95 % ethyl alcohol	В зависимости от объема серии Depending on the batch volume	К С
	Температура нагревания и скорость перемешивания Heating temperature and stirring speed	60 °С, 400 об/мин 60 °C, 400 rpm	З С
ТП-4.2. Приготовление 5%-го раствора полисорбата-80 TP-4.2. Preparation of 5 % solution of polysorbate 80	Показатели полисорбата-80 Quality indicators of polysorbate 80	Соответствие НД Compliance with regulatory documents	К С
	Масса полисорбата-80 Weight of polysorbate 80	В зависимости от объема серии Depending on the batch volume	К С
	Время перемешивания Mixing time	Не более 30 мин ≤30 min	Н Л
ТП-4.3. Приготовление водно-спиртового раствора ЛХС-1269 TP-4.3. Preparation of an aqueous-alcoholic solution of LCS-1269	Объем раствора ЛХС-1269 Volume of the solution of LCS-1269	В зависимости от объема серии Depending on the batch volume	К С
	Время перемешивания Mixing time	Не более 30 мин ≤30 min	З С
ТП-4.4. Стерилизующая фильтрация и розлив во флаконы TP-4.4. Sterilizing filtration and filling into vials	Целостность фильтра Filter integrity	Отсутствие дефектов Absence of defects	К С
	Количественное содержание ЛХС-1269 Quantitative content of LCS-1269	5 ± 0,5 мг/мл 5 ± 0.5 mg/mL	К С
	рН	3,5–4,5	К С
	Объем раствора во флаконе Volume of solution in the vial	4,7–5,3 мл 4.7–5.3 mL	З С
ТП-5. Получение готового продукта TP-5. Obtaining the finished product			
ТП-5.1. Замораживание TP-5.1. Freezing	Температура на продукте Temperature on the product	Минус 45 °С Minus 45 °C	К С
	Время выдерживания Holding time	12–14 ч 12–14 h	К С
ТП-5.2. Сублимационная сушка TP-5.2. Freeze drying	Начальная температура на полках Initial temperature on shelves	Минус 45 °С Minus 45 °C	К С
	Скорость подъема температуры на разных стадиях сушки Rate of temperature rise at different stages of drying	1–5 °С/ч 1–5 °C/h	К С
	Температура на продукте при окончании сушки Temperature on the product at the end of drying	Плюс 20–22 °С Plus 20–22 °C	З С
	Общее время сушки Total drying time	В зависимости от объема серии Depending on the batch volume	З С

Контрольная точка Control point	Контролируемый показатель Controlled indicator	Допустимый критерий приемлемости Acceptance criterion	Уровень критичности Criticality level
ТП-5.3. Обжим колпачками TP-5.3. Crimping with caps	Обкатка должна быть ровной, без заусениц и вмятин The rolling should be smooth, without burrs and dents	Колпачок не должен быть деформирован и прокручиваться The cap should not be deformed or twist	3 S
УМО-6. Упаковка и оформление готовой продукции PLS-6. Packaging and labeling of finished products			
УМО-6. Упаковка и оформление готовой продукции PLS-6. Packaging and labeling of finished products	Внешний вид и механические включения Appearance and mechanical inclusions	Сухая пористая масса желтого цвета без видимых механических включений Dry porous mass of yellow color without visible mechanical inclusions	K C

Примечание. К – критический; 3 – значительный: уровень отклонений, не критичный для качества, но влияющий на эффективность и безопасность готового продукта; Н – незначительный: уровень отклонений, который может быть легко устранен.

Note. C – critical; S – significant: the level of deviations is not critical for quality, but affects the efficiency and safety of the finished product; I – insignificant: the level of deviations that can be easily eliminated.

Также для более полного анализа рисков провели качественный анализ рисков путем установления уровня критичности на всех основных стадиях ТП (таблица 4) и привели графическое представление рисков на основных стадиях ТП в лабораторных условиях (рисунок 6).

По данным качественной оценки критичности (таблица 4), на всех стадиях ТП доминируют значительные и критические отклонения, что подтверждается проведенным анализом относительной количественной критичности и доказывает важность оценки ККТ, а также разработки стратегий по устранению или смягчению данных рисков или снижению уровня их критичности.

На основании данных проведенного риск-анализа разработана технологическая инструкция на производство лабораторных серий лиофилизата ЛХС-1269, в которой были учтены и сформированы основные ККТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье с помощью рискориентированного подхода были выявлены основные критические точки ТП получения лиофилизата на основе производного ЛХС-1269. Причем все стадии производственного процесса имеют высокий уровень критичности. При изучении показателей качества установлено, что наиболее критичными показателями являются количественное содержание, рН и цветность. Оценка взаимосвязи между отдельными операциями ТП, критичными параметрами качества полупродукта и готовой ЛФ показала, что все стадии ТП имеют

средний или максимальный уровень критичности. Данные критические параметры были использованы для разработки четкого порядка действия при получении лабораторных серий лиофилизата ЛХС-1269 и представлены в лабораторном регламенте. При этом в качестве основной тактики минимизации рисков выбрана стратегия четкого соблюдения производственного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В., Алексеев В. К. Аспекты управления рисками для качества в фармацевтической разработке. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2023;26(3):3–10. DOI: 10.29296/25877313-2023-03-01.
2. Srishti S. A., Pinky P. P., Taylor R., Guess J., Karlik N., Janjic J. M. Quality by Design (QbD)-Driven Development and Optimization of Tacrolimus-Loaded Microemulsion for the Treatment of Skin Inflammation. *Pharmaceutics*. 2024;16(12):1487. DOI: 10.3390/pharmaceutics16121487.
3. Tabibzadeh M., Muralidharan A. Reducing Medication Errors and Increasing Patient Safety: Utilizing the Fault Tree Analysis. In: Lightner N. J., editor. *Advances in Human Factors and Ergonomics in Healthcare and Medical Devices*. Cham: Springer; 2019. P. 207–218. DOI: 10.1007/978-3-319-94373-2_23.
4. Glevitzky M., Glevitzky I., Mucea-Ştef P., Popa M., Dumitrel G.-A., Vică M. L. Integrated Risk Framework (IRF) – Interconnection of the Ishikawa Diagram with the Enhanced HACCP System in Risk Assessment for the Sustainable Food Industry. *Sustainability*. 2025;17(2):536. DOI: 10.3390/su17020536.

- Gehring K. B., Kirkpatrick R. Hazard analysis and critical controlpoints (HACCP). In: Demirci A., Feng H., Krishnamurthy K., editors. Food safety engineering. Cham: Springer; 2020. P. 191-204. DOI: 10.1007/978-3-030-42660-6_8.
- Lauri R., Incocciati E., Pietrangeli B., Tayou L. N., Valentino F., Gottardo M., Majone M. Hazop Analysis of a Bioprocess for Polyhydroxyalkanoate (PHA) Production from Organic Waste: Part B. *Fermentation*. 2023;9(2):154. DOI: 10.3390/fermentation9020154.
- Signoret J. P., Leroy A. Hazard and operability study (HAZOP). In: Signoret J.-P., Leroy A. Reliability assessment of safety and production systems: analysis, modelling, calculations and case studies. Cham: Springer; 2021. P. 157–164. DOI: 10.1007/978-3-030-64708-79.
- Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В., Минаев С. В. Особенности фармацевтической разработки лиофилизата ГК-2 для парентерального применения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(4):81–90. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-81-90.
- Береговых В. В., Спицкий О. Р. Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии в производстве лекарственных средств. *Вестник РАМН*. 2014;69(9–10):117–122. DOI: 10.15690/vramn.v69i9-10.1140.
- Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В., Алексеев В. К. Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(1):28–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-28-41.
- Nikolaeva L. L., Lantsova A. V., Sanarova, E. V., Orlova O. L., Oborotov A. V., Ignatieva E. V., Shprakh Z. S., Kulbachevskaya N. Yu., Konyaeva O. I. Development of the Composition and Technology for Obtaining a Model of an Injection Form of an Indolocarbazole Derivative. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57:874–878. DOI: 10.1007/s11094-023-02962-6.
- Игнатъева Е. В., Ярцева И. В., Шпрах З. С., Колпаксиди А. П., Дмитриева М. В., Ланцова А. В., Николаева Л. Л., Просалкова И. Р. Количественное определение N-гликозидного производного замещенного индоло[2,3a]карбазола в инновационных лекарственных формах. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022;21(3):61–71. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-61-71.
- Mazumder S., Pavurala N., Manda P., Xu X., Cruz C. N., Krishnaiah Y. S. R. Quality by Design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;527(1–2):151–160. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.048.
- for the Treatment of Skin Inflammation. *Pharmaceutics*. 2024;16(12):1487. DOI: 10.3390/pharmaceutics16121487.
- Tabibzadeh M., Muralidharan A. Reducing Medication Errors and Increasing Patient Safety: Utilizing the Fault Tree Analysis. In: Lightner N. J., editor. Advances in Human Factors and Ergonomics in Healthcare and Medical Devices. Cham: Springer; 2019. P. 207–218. DOI: 10.1007/978-3-319-94373-2_23.
- Glevitzky M., Glevitzky I., Mucea-Ştef P., Popa M., Dumitrel G.-A., Vică M. L. Integrated Risk Framework (IRF) – Interconnection of the Ishikawa Diagram with the Enhanced HACCP System in Risk Assessment for the Sustainable Food Industry. *Sustainability*. 2025;17(2):536. DOI: 10.3390/su17020536.
- Gehring K. B., Kirkpatrick R. Hazard analysis and critical controlpoints (HACCP). In: Demirci A., Feng H., Krishnamurthy K., editors. Food safety engineering. Cham: Springer; 2020. P. 191-204. DOI: 10.1007/978-3-030-42660-6_8.
- Lauri R., Incocciati E., Pietrangeli B., Tayou L. N., Valentino F., Gottardo M., Majone M. Hazop Analysis of a Bioprocess for Polyhydroxyalkanoate (PHA) Production from Organic Waste: Part B. *Fermentation*. 2023;9(2):154. DOI: 10.3390/fermentation9020154.
- Signoret J. P., Leroy A. Hazard and operability study (HAZOP). In: Signoret J.-P., Leroy A. Reliability assessment of safety and production systems: analysis, modelling, calculations and case studies. Cham: Springer; 2021. P. 157–164. DOI: 10.1007/978-3-030-64708-79.
- Blynskaya E. V., Tishkov S. V., Alekseyev K. V., Minaev S. V. Features pharmaceutical development lyophilisate GK-2 for parenteral use. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(4):81–90. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-81-90.
- Beregovykh V. V., Spitskii O. R. Application of risk-based approach for determination of critical factors in technology transfer of production of medicinal products. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9–10):117–122. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v69i9-10.1140.
- Tishkov S. V., Blynskaya E. V., Alekseev K. V., Alekseev V. K. Features of risk analysis, assessment and control methods in pharmaceutical development. *Russian Journal of Biotherapy*. 2023;22(1):28–41. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-28-41
- Nikolaeva L. L., Lantsova A. V., Sanarova, E. V., Orlova O. L., Oborotov A. V., Ignatieva E. V., Shprakh Z. S., Kulbachevskaya N. Yu., Konyaeva O. I. Development of the Composition and Technology for Obtaining a Model of an Injection Form of an Indolocarbazole Derivative. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57:874–878. DOI: 10.1007/s11094-023-02962-6.
- Ignatieva E. V., Yartseva I. V., Shprakh Z. S., Kolpaksidi A. P., Dmitrieva M. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Prosalkova I. R. Quantitative determination of the N-glycoside derivative of substituted indolo[2,3a]carbazole in innovative dosage forms. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022;21(3):61–71. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-61-71.
- Mazumder S., Pavurala N., Manda P., Xu X., Cruz C. N., Krishnaiah Y. S. R. Quality by Design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;527(1–2):151–160. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.048.

REFERENCES

- Tishkov S. V., Blynskaya E. V., Alekseev K. V., Alekseev V. K. Risk management aspects for quality in pharmaceutical development. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2023;26(3):3-10. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877313-2023-03-01
- Srishti S. A., Pinky P. P., Taylor R., Guess J., Karlik N., Janjic J. M. Quality by Design (QbD)-Driven Development and Optimization of Tacrolimus-Loaded Microemulsion