

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-171-179>
УДК 615.31:661



Оригинальная статья/Research article

Современные концепции фармацевтической разработки в условиях перехода к единому регулированию сферы обращения лекарственных средств

А. Е. Феофилова¹, А. В. Фотеева¹, Н. Б. Ростова^{2*}

1 – ООО «Парма Клиникал», 614113, Россия, Пермский край, г. Пермь, Причальная улица, здание 16

2 – ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПГФА), 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

*Контактное лицо: Ростова Наталья Борисовна. E-mail: n-rostova@mail.ru

ORCID: А. Е. Феофилова – <https://orcid.org/0000-0002-4958-2078>; А. В. Фотеева – <https://orcid.org/0000-0002-3752-7848>; Н. Б. Ростова – <http://orcid.org/0000-0001-5579-394X>.

Статья поступила: 30.04.2020. Статья принята в печать: 30.09.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Резюме

Введение. На этапе перехода от национального регулирования сферы обращения лекарственных средств к единому в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) гармонизация требований фармацевтической разработки определяет необходимость использования современных подходов, включающих применение новых методик и инструментов, гарантируя выход на рынки ЕАЭС и других интеграционных объединений эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Новая модель разработки лекарственных средств, описанная в руководствах ICH (The International Conference of Harmonization), предусматривает применение научно-ориентированного подхода к разработке с использованием соответствующих инструментов, таких как определение целевого профиля лекарственного средства, установление критических показателей качества, оценка рисков, установление пространства проектных параметров, разработка стратегии контроля, управление жизненным циклом лекарственного препарата (ЛП) и постоянное улучшение существующих процессов. Данные подходы и методики не относятся к элементам традиционной концепции фармацевтической разработки и, хотя являются в большинстве малоизученными и затратными, однако гарантируют выход эффективного лекарственного препарата с заданными показателями качества. **Цель.** Рассмотреть преимущества и необходимость использования новой модели разработки воспроизведенного лекарственного препарата в современных условиях.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования выступали доступные источники литературы, нормативные документы и руководства по фармацевтической разработке лекарственных препаратов, документы регистрационного досье, отчеты регуляторных органов по экспертизе лекарственных средств, отчеты разработчика по фармацевтической разработке. Достижение поставленных целей в работе осуществлялось на основе общенаучных методов исследования в рамках сравнительного и логического анализа, анализа и интерпретации полученных данных о фармацевтической разработке.

Результаты и обсуждения. Исходя из представленных данных, очевидно, что парадигма качества путем разработки Quality by Design является улучшенным, современным инструментом для разработки лекарственных препаратов с заданными параметрами качества.

Заключение. Современная концепция качества путем разработки требует применения новых дорогостоящих методов, знаний и навыков персонала, вложения инвестиций и временных затрат, однако она результативно ориентирована на получение эффективного лекарственного препарата с заданным профилем качества.

Ключевые слова: ICH, Quality by Design, качество путем разработки, традиционная разработка, улучшенный подход, оценка рисков.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторами проведен анализ данных по разработке лекарственных препаратов, интерпретированы результаты, полученные при разработке воспроизведенных лекарственных препаратов, сделаны выводы о преимуществах и необходимости применения современного метода фармацевтической разработки Quality by Design.

Для цитирования: Феофилова А. Е., Фотеева А. В., Ростова Н. Б. Современные концепции фармацевтической разработки в условиях перехода к единому регулированию сферы обращения лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):15–20. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-171-179>

The Modern Concepts of Pharmaceutical Development in the Context of the Transition to a Uniform Regulation of Medicinal Products Circulation

Anna E. Feofilova¹, Alexandra V. Foteeva¹, Natalya B. Rostova^{2*}

1 – LLC «Parma Clinical», 1B, Prichalnaya str., Perm, 614113, Russia

2 – Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

*Corresponding author: Natalya B. Rostova. E-mail: n-rostova@mail.ru

ORCID: Anna E. Feofilova – <https://orcid.org/0000-0002-4958-2078>; Alexandra V. Foteeva – <https://orcid.org/0000-0002-3752-7848>; Natalya B. Rostova – <http://orcid.org/0000-0001-5579-394X>.

Received: 30.04.2020. Revised: 30.09.2020. Published: 24.11.2020

Abstract

Introduction. At the stage of transition from national to a uniform of circulation of pharmaceutical products regulation at the Eurasian Economic Union (EAEU) framework, harmonization of requirements for the development of medicines determines the need of use modern approaches, including the use of new methods and tools, thus to assure EAEU and other integration associations markets entry for effective and safe medicinal

© Феофилова А. Е., Фотеева А. В., Ростова Н. Б., 2020

© Feofilova A. E., Foteeva A. V., Rostova N. B., 2020

products. The new medicinal products development model, described in the ICH guidelines (The International Conference of Harmonization), involves a science-based approach to developing, using appropriate tools, such as defining a target product profile, establishing of critical quality indicators, risk assessment, establishment of design space, development of control strategy, drug lifecycle management and continuous improvement of existing processes. These approaches and techniques are not a part of the traditional paradigm of pharmaceutical development; although they are poorly understood and expensive, they ensure the market entry of effective products with the desired quality parameters.

Aim. Main purposes of this work are to compare two concepts of pharmaceutical development of medicinal products: traditional and improved, and to consider the necessity of new model using in generic products development.

Materials and methods. Research materials of this study were available literature sources, regulatory documents and guidelines regarding pharmaceutical products development, registration dossier documents, reports of regulatory authorities, pharmaceutical development reports. The achieving of study purposes was carried out on the basis of scientific research methods in the framework of comparative and logical analysis, and through the analysis and interpretation of the obtained data regarding pharmaceutical development of medicinal products.

Results and discussion. On the basis of the data provided, author assess that modern concept it is a new, improved tool for development of medicinal products with specified quality parameters.

Conclusion. The modern paradigm requires new expensive methods, stuff special knowledge and skills, investment and time, but it is effectively oriented on development of effective and safe medicinal products.

Keywords: ICH (The International Conference of Harmonization), Quality by Design, traditional development, improved approach, risk assessment.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Authors analyzed data regarding development of medicinal products, interpreted results obtained in the development of generic products, and concluded advantages and necessity of using the modern method of pharmaceutical development – Quality by Design.

For citation: Feofilova A. E., Foteeva A. V., Rostova N. B. The modern concepts of pharmaceutical development in the context of the transition to a uniform regulation of medicinal products circulation. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-171-179>

ВВЕДЕНИЕ

В условиях перехода от национального регулирования к единому в рамках Союза (ЕАЭС), процесса гармонизации руководящих документов в фармацевтической области и нацеленности на обеспечение потребителя лекарственными средствами (ЛС) высокого качества организации-разработчики воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) обязаны гарантировать, что произведенный ЛП обладает заданными свойствами, не уступает по характеристикам эффективности и безопасности эталонному (референтному) ЛП и соответствует ожиданиям как медицинского сообщества, так и пациентов.

В связи с этим отечественные разработчики ЛС широко используют в своей работе нормативные документы международных интеграционных объединений. Например, широкое распространение получили такие руководства, как ICH Q7, ICH Q8, ICH Q9 [1].

Руководство ICH Q8 предполагает использование в разработке воспроизведенных ЛП концепции качества путем разработки (Quality by Design, QbD). Принцип QbD предусматривает системный подход к разработке, основанный на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества. При таком подходе разработку начинают с предварительного определения целей и уделяют особое внимание пониманию продукции и процесса, а также его контролю.

Центральными в подходе QbD являются экспериментальные исследования. При этом стратегия включает фазы скрининга, определения параметров (количественной оценки эффектов переменных и их взаимодействия друг с другом) и оптимизации (в т. ч. изучения устойчивости). Важнейшее значение приобретает аналитическое сопровождение экспериментов

и оценка аналитических методик, необходимых для контроля процесса и продукции. При подходе QbD элементы фармацевтической разработки включают:

- определение целевого профиля качества препарата;
- установление критических показателей качества;
- общую оценку рисков, выражающуюся во взаимосвязи характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества ЛП;
- установление пространства проектных параметров;
- разработку стратегии контроля;
- управление жизненным циклом ЛП и постоянное улучшение, под которым понимается повышение способности выполнять требования [2–4].

Характеристики продукта и процесса, важные для планируемой эффективности, должны быть получены из комбинации предварительных знаний и экспериментальной оценки в ходе разработки продукта, что необходимо для достижения целей качества путем разработки (Quality by Design). Критические свойства веществ и технологические параметры связаны с критическими качественными характеристиками продукта. Изменчивость в рамках процесса снижается благодаря пониманию свойств продукта и процесса, и все это приводит к повышению качества готового ЛП, снижению рисков и повышению эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе были использованы доступные источники литературы, нормативные документы и руководства по фармацевтической разработке лекарственных препаратов, документы регистрационного досье, отчеты регуляторных органов по экспертизе лекарственных средств, отчеты разработчика по фармацевтической разработке.

Для более полного понимания преимуществ современной концепции стоит рассмотреть два подхода к фармацевтической разработке: традиционный и улучшенный – качество путем разработки, используя общенаучные методы исследования сравнительного и логического анализа данных о фармацевтической разработке лекарственных средств (таблица 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Как видно из таблицы 1, безусловно, новая концепция Quality by Design предполагает применение большого количества различных практик и подходов, возможно, еще и не освоенных группой разработчиков ЛС, требующих временных затрат, определенной квалификации и опыта сотрудников, соответствующей материальной и научной базы.

Однако преимущества концепции качество путем разработки очевидны:

1. Разработка ЛС через парадигму Quality by Design является эффективным средством для достижения лучшего понимания параметров процесса и составов, разрабатываемых на платформе данного вида разработки, а так же их оптимизации.
2. Исследование физико-химических характеристик и совместимости ЛС с другими веществами, акцент на критических и технологических свойствах процесса в совокупности представляет собой надежный способ получения ранее запланированной лекарственной формы с заданными показателями качества.
3. Определение пространства для разработки и факторы риска для всех возможных процессов позволяет определить критические уровни.
4. Пространство разработки в сочетании с системой управления рисками обеспечивают гибкие подходы с возможностью постоянного совершенствования, что впоследствии приводит разработчика ЛП к производству продукта с заданными показателями качества, а также к обеспечению пациентов ЛП приемлемого качества.
5. Использование подхода к управлению рисками приводит к выявлению критических качественных признаков, лучшему пониманию процессов, далее разрабатываются способы уменьшения рисков, предлагается стратегия контроля, соизмеримая с уровнем (приоритетом) риска.

Итак, предложенная руководством ICH Q8 конструкция «Качество» путем разработки становится необходимым и своевременным инструментом в современной фармацевтической промышленности. QbD является систематическим подходом к фармацевтической разработке, который начинается с определения объектов и продукта, понимания процессов, а также процесса контроля. Это означает проектирование и разработку составов и производственного процесса, гарантируя предопределение объектов качества ЛП [5–8].

Каковы преимущества концепции «Качество» путем разработки на практике? Отечественным разработчиком воспроизведенных ЛП осуществлялась

фармацевтическая разработка ЛП с применением традиционного подхода. Использовался однофакторный эксперимент, изменяющимся параметром, было изменение вспомогательного вещества и далее – его количества. Разработчики ориентировались на целевой профиль качества зарегистрированного в РФ оригинального ЛП, а именно это совпадение лекарственной формы, количества действующего вещества, пути введения, предполагаемых показаний к применению.

В рамках процесса разработки использовалась одномерная комбинация входных переменных, были изучены критические свойства действующего и вспомогательных веществ, определены критические параметры процесса производства, параметры контроля в процессе производства, свойства, влияющие на эффективность ЛП (был изучен параметр «Растворение»). Была спланирована стратегия контроля: контроль тестированием промежуточных и конечных параметров продукта. Спецификация конечного продукта была основана на данных опытных серий, доступных на момент формирования регистрационного досье. В рамках процесса фармацевтической разработки ЛП так же было изучено влияние первичных упаковочных материалов на готовую лекарственную форму. Лекарственный препарат выдержал долгосрочные испытания стабильности в условиях 25 ± 2 °C и 60 ± 5 % в течение 12 месяцев. Показатели оценки качества разрабатываемого ЛП соответствовали показателям качества спецификации оригинального ЛП. Однако данный ЛП не прошел процедуру государственной регистрации, обеспечивающую доступ на фармацевтический рынок. При экспертизе качества готового ЛП в процессе его государственной регистрации разработчиком был получен отказ от регуляторного органа.

Причиной отказа при регистрации явилось включение в спецификацию конечного продукта показателя «Растворение», несмотря на то, что данный показатель удовлетворял требованиям спецификации оригинального ЛП. Однако для разрабатываемого воспроизведенного ЛП включение данного показателя с учетом применяемых методик, явилось ошибочным. Разработчиками данного ЛП не были в полной мере изучены свойства действующего лекарственного вещества, характеристики которых определяли включение в спецификацию показателя «Распадаемость» вместо показателя «Растворение». Использование концепции традиционного подхода не позволило разработчику ЛП предотвратить возникновение данной ошибки.

Такого несоответствия, вероятно, было бы возможным избежать при использовании улучшенного подхода (Quality by Design) к разработке, который включает в себя такие этапы как оценка рисков для качества ЛС на этапе определения критических свойств веществ, применение мер по минимизации и устранению рисков. Для исключения подобных ошибок в рамках концепции Quality by Design так же предусматривается использование научного подхода к изучению свойств веществ и планированию процессов контроля.

Таблица 1. Основные преимущества концепции QbD по отношению к традиционной фармацевтической разработке

№ п/п № p/p	Аспект Aspect	Традиционный подход Traditional approach	Улучшенный подход Quality by Design Improved approach Quality by Design	Пример Example	Преимущества современной концепции (QbD) Advantages of a modern concept (QbD)
1	Фармацевтическая разработка	Эмпирический подход. Исследования по разработке часто проводятся с одной переменной	Многофакторные эксперименты для понимания продукта и процесса. Понимание свойств продукта и процесса. Применение инструментов PAT (Process Analytical Technology – процессно-аналитическая технология) [5]	На основе полученных ранее знаний и экспериментальных данных строится многомерная модель, связывающая требуемые свойства продукта и процесса	Процесс включает в себя идентификацию производственных и научных принципов, влияющих на качество ЛП. Подход необходим для уменьшения времени циклов, предотвращения отказов со стороны регуляторного органа и потерь в процессе разработки и дальнейшего производства, выхода продукта в реальном времени. Способствует генерированию процессов для разработки качественных ЛС. Дает ценную информацию о матрице составов, не включая важные для разработки детали, помогает в процессе контроля и оптимизации, в улучшении эффективности процессов The process involves identifying the production and scientific principles that effect on quality of MP. This approach is necessary to reduce the cycle time, prevent failures by the regulatory and losses during development and further production, as well as real-time product output. Contributes to the generation of processes for the development of high-quality medicines. It provides valuable information about the matrix of compositions, without excluding important details for the developer, helps in the process of control and optimization, and in improving the efficiency of the processes.
1.1	Определение целевого профиля лекарственного препарата Determination of the target product profile	Суммирует клинические объекты лекарственной формы Summarizes clinical objects of the dosage form		Лекарственная форма: капсулы/таблетки. Сила действия. Путь введения: внутрь. Предполагаемые показания к применению Dosage form: capsules/tablets. Strenght. Route of administration: inside. Intended indications for use	Формирует основу дизайна для разработки Forms the basis of the development design

№ п/п № p/p	Аспект Aspect	Традиционный подход Traditional approach	Улучшенный подход Quality by Design Improved approach Quality by Design	Пример Example	Преимущества современной концепции (QbD) Advantages of a modern concept (QbD)
1.1.1	Определение целевого профиля качества препарата	Составы производятся на соответствие испытаниям контроля качества, прописанным в спецификации продукта	Сочетание характеристик или свойств, относящихся к качеству продукта, которые в идеале должны быть достигнуты и гарантируют эффективность и безопасность ЛП. Является перспективным, т. к. описывает цели для разработчика и динamico развивающимся, т. к. может обновляться и пересматриваться на разных этапах разработки при поступлении новой информации по данному процессу A combination of characteristics or properties related to the quality of the product that should ideally be achieved and guarantee the effectiveness and safety of the drug. It is promising, because it describes the goals for the developer and it is developing, because it can be updated and revised at different stages of development when new information about this process is received.	Целевой профиль качества переводит целевой профиль ЛП в количественные испытания, например количественное определение, примеси, растворение, биоэквивалентность, стабильность и т.д.	Формирует основу дизайна для разработки
1.2	Создание пространства разработки	В основном используется одномерная комбинация входных переменных	Определяется как многомерная комбинация входных переменных (например, свойств материалов) и параметров процесса, которые гарантируют качество разрабатываемого ЛП It is defined as a multidimensional combination of input variables (for example, material properties) and process parameters that guarantee the quality of the developed MP	Перемещение за пределы данного пространства рассматривается как изменение и обычно инициирует процесс изменения документации после утверждения Moving outside of this space is considered a change and usually initiates the documentation modification process after approval	Понимание характеристик действующего вещества и других компонентов ЛП невозможно без создания пространства разработки Understanding the characteristics of active substance and other components of the drug is impossible without creating a development space
1.3	Дизайн эксперимента	Дизайн эксперимента	Метод для определения взаимодействия между факторами, влияющими на процесс и результатом данного процесса A method for determining the interaction between factors that affect a process and the process result	Можно использовать для сравнительных экспериментов, отсеивающих экспериментов, моделирования поверхности отклика и регрессионного моделирования It can be used for comparison experiments, screening experiments, response surface modeling, and regression modeling	Сравнительные эксперименты используются для выбора лучшей из двух альтернатив Comparative experiments are used to select better of two alternatives

№ п/п № p/p	Аспект Aspect	Традиционный подход Traditional approach	Улучшенный подход Quality by Design Improved approach Quality by Design	Пример Example	Преимущества современной концепции (QbD) Advantages of a modern concept (QbD)
1.4	Критические свойства веществ Critical properties of substances	Критические свойства веществ изучаются на уровне, заложенном в регуляторных требованиях, внутренних документах разработчика-производителя ЛС Critical properties of substances are studied at the level laid down in the regulatory requirements, internal documents of the drug developer-manufacturer	Физические, химические, биологические или микробиологические свойства, или характеристики, которые должны быть в соответствующих пределах, диапазонах или соответствовать достижению требуемого качества ЛП Physical, chemical, biological, or microbiological properties or characteristics that must be within appropriate limits, ranges, or appropriately distributed to ensure that the required quality of the drug is achieved	Критические свойства в основном связаны с исходными материалами (действующие вещества и вспомогательные вещества), промежуточными продуктами и готовым продуктом Critical properties are mainly related to the raw materials (active substances and excipients), intermediate products, and the finished product	Неопределенная изменчивость исходных материалов может сказаться на качестве конечного продукта, если определенные свойства фармацевтических веществ не изучены в полной мере или не приняты во внимание в процессе производства The uncertain variability of raw materials can affect the quality of the final product if certain properties of pharmaceutical substances are not fully studied or taken into account in the production process
1.5	Критические параметры процесса Critical parameters of process		Критический параметр процесса – любой измеряемый входной параметр (исходные свойства или рабочий параметр) или выходной параметр (переменная состояния процесса или свойства на выходе) параметр процесса, который должен контролироваться для достижения желаемого качества продукта и последовательности процесса. Параметр является критическим, если изменение этого параметра может привести к тому, что ЛП не будет соответствовать своему целевому профилю (см. п. 1.1 таблицы) Critical process parameter – it is any measured input parameter (raw properties or operating parameter) or output parameter (process state variable or output properties) process parameter that must be monitored to achieve the desired product quality and process consistency. This parameter is critical, if changing this parameter may cause the MP to not match its target profile (see section 1.1 of the table)	Параметры процесса и свойства материалов, относящиеся к процессу влажного гранулирования, – свойства, связанные с лекарственным веществом: количество, форма, размер частиц, содержание влаги и насыпная плотность. Свойства, относящиеся к наполнителям: количество наполнителя, размер частиц наполнителя и плотность наполнителя. Рабочие параметры гранулирования: конфигурация измельчителя, скорость измельчения, время грануляции, температура, тип распылительной форсунки и скорость добавления связующего вещества. Свойства после процесса гранулирования: однородность смеси, распределение гранул по размерам, размер агломерата, влажность, насыпная плотность и т.д. Process parameters and material properties related to the wet granulation process – drug-related properties: quantity, shape, particle size, moisture content, and bulk density. Properties related to fillers: the amount of filler, the size of the filler particles, and the density of the filler. Granulation operating parameters: shredder configuration, grinding speed, granulation time, temperature, spray nozzle type, and binder addition rate. Properties after the granulation process: mixture uniformity, granule size distribution, agglomerate size, humidity, bulk density, etc.	Выявление вреда, тяжести его последствий и вероятности его возникновения для качества ГПС Identification of harm, the severity of its consequences and the probability of its occurrence for the MP quality

№ п/п № p/p	Аспект Aspect	Традиционный подход Traditional approach	Улучшенный подход Quality by Design Improved approach Quality by Design	Пример Example	Преимущества современной концепции (QbD) Advantages of a modern concept (QbD)
1.6	Определение свойств, влияющих на эффективность ЛС Determination of properties that effect on effectiveness of drugs	Определяются Defined	Определяются Defined	Например, для ЛП в твердой лекарственной форме важно учитывать такие свойства как растворение/высвобождение ЛС, концентрация полимера, вязкость полимера или другие свойства, которые могут влиять на высвобождение препарата или его клиническую эффективность For example, for medicinal products in solid dosage form, it is important to take into account such properties as: dissolution/release of drugs, polymer concentration, polymer viscosity or other properties that may affect the release of the drug or its clinical effectiveness	Разработка препарата с заданной клинической эффективностью Development of medicinal product with a specific clinical effectiveness
1.7	Оценка Риска для Качества Quality Risk assessment	Практически отсутствует Practically absent	Ключевая цель оценки рисков при разработке ЛП заключается в определении степени влияния отдельных свойств материалов и параметров процесса на качество ЛП [6] The key goal of risk assessment in the development of MP is to determine the degree of influence of individual properties of materials and process parameters on the quality of MP [6]	Идентификация, анализ и оценка рисков для всех процессов жизненного цикла ЛП. Определение уровня риска, разработка плана минимизации и устранения рисков Identification, analysis and assessment of risks for all processes of the MP life cycle. Determining the level of risk, developing a plan to minimize and eliminate risks	Процесс необходим для реализации соответствующей стратегии контроля с целью обеспечения соответствия качества ЛП регуляторным и иным требованиям. Процесс необходим для понимания и прогнозирования источников изменений процессов. Оценка изменений осуществляется методом управления рисками качества The process is necessary to implement an appropriate control strategy in order to ensure that the quality of the medicinal product meets regulatory and other requirements. The process is necessary to understand and predict the sources of process variability. The assessment of changes is carried out by the quality risk management method
1.8	Стратегия контроля Control Strategy	Качество ЛП в основном контролируется промежуточными и конечными тестированиями продукта The quality of the product is mainly controlled by intermediate and final product testing	Качество продукта обеспечивается стратегией контроля, учитывающей риски. Стратегия, направленная на сокращение тестирований конечного продукта Product quality is ensured by a risk-based control strategy. The aim of the strategy is reducing testing of the final product	Стратегия контроля обычно включает в себя контроль исходных материалов, контроль и мониторинг технологических процессов. Готовые ЛП проверяются на качество путем оценки соответствия требованиям. Кроме того, производители, как правило, должны проводить обширные технологические испытания, такие как однородность смеси или твердость таблеток The control strategy usually includes control of raw materials, control and monitoring of technological processes. Finished products are checked for quality by assessing compliance with the requirements. Manufacturers usually have to conduct extensive technological tests, such as the uniformity of the mixture or the hardness of the tablets.	Стратегия контроля, включающая управление рисками позволяет гарантировать создание ЛП соответствующего качества The control strategy, which includes risk management, guarantees the creation of appropriate MP quality

Окончание таблицы 1

№ п/п № p/p	Аспект Aspect	Улучшенный подход Quality by Design Improved approach Quality by Design		Пример Example	Преимущества современной концепции (QbD) Advantages of a modern concept (QbD)
		Традиционный подход Traditional approach			
1.9	Спецификации продукта Product specification	Базируется на данных серий, доступных на момент регистрации Based on the series data available at the registration product time	Основана на желаемом действии продукта (заданном) с необходимой информацией Based on the desired product action with necessary information	Если продукт считается подходящим для коммерческих целей, тогда он должен соответствовать испытаниям контроля качества If the product is considered suitable for commercial purposes, then it should meet quality control tests	Возможность разработки препарата с заданными показателями качества The ability to develop a MP with the specified quality indicators
1.10	Управление жизненным циклом продукта Product lifecycle management	Присутствуют действия по исправлению и решению уже возникших проблем There are actions to fix and resolve problems that have been already occurred	Преимущественно предупреждающие действия. Непрерывное улучшение и совершенствование продукта Mainly preventive actions. Continuous improvement and improvement of the product	Знания, полученные в результате деятельности по передаче технологий, обеспечивают полезные исходные данные для производственного процесса, стратегии управления и валидации процессов, которые формируют основу для дальнейшего совершенствования продукции и процессов The knowledge gained from technology transfer activities provides useful inputs for the production process, management strategies, and process validation, which form the basis for further product and process improvement	В компании должна быть создана надежная система управления изменениями, которая должна быть способна контролировать, утверждать и внедрять изменения. Влияние всех изменений должно оцениваться с помощью этой системы, даже если изменение находится в пределах допустимых границ проектного пространства. Утвержденные изменения не должны оказывать какого-либо вредного влияния на качество продукции после ее внедрения The company should have a proper change management system that is able to monitor, approve, and implement changes. The impact of all changes should be evaluated using this system, even if the change is within the acceptable boundaries of the project space. The approved changes should not have any harmful effect on the quality of the product after its implementation

Несмотря на то, что современная концепция фармацевтической разработки ЛП требует более значительных финансовых ресурсов и временных затрат, а также включение новых научно-обоснованных подходов при разработке, результат, полученный исследователями, является запланированным и безошибочным, что и является важным аргументом для эффективной деятельности отечественных производителей [9–11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение улучшенной концепции при фармацевтической разработке воспроизведенных ЛП обеспечивает выход на рынок ЛП, не уступающих по всем показателям (качество, эффективность, безопасность) препаратам сравнения, повышает конкурентоспособность отечественных производителей ЛП, улучшает производственные процессы за счет значительного уменьшения ошибок планируемого серийного производства, открывает возможности выхода ЛП на рынок ЕАЭС и других международных интеграционных объединений, повышает уверенность регуляторного органа в качестве и воспроизводимости заданного качества ЛП и гарантирует своевременность получения разработчиком или держателем регистрационного удостоверения. В сложившейся ситуации перехода от национального к единому регулированию структура QbD становится обнадеживающим научным инструментом в обеспечении качества в области промышленной фармации.

Таким образом, улучшенный подход к фармацевтической разработке ЛС, сосредоточенный на тщательном понимании ЛП и процесса, с помощью которого он разрабатывается и производится наряду с управлением рисками, возникающими при разработке, может успешно применяться разработчиком и стать основой для создания гармонизированных регуляторных документов (руководств) в рамках ЕАЭС, направленных на создание ЛП с заданными показателями качества, удовлетворяющих существующим требованиям и являющимися эффективными и безопасными для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q8 (R2) Pharmaceutical Development. 2009. Aug. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline. Accessed: 30 Aug 2009.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry, Q8(R1) Pharmaceutical Development. 2009. Nov. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073507>. Accessed: 4 Jan 2010.
3. ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q8 Pharmaceutical Development. 2005. Nov. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Concept_papers/Q10_Concept_Paper.pdf. Accessed: 05 Jan 2010.
4. ICH guideline Q9 on quality risk management, September 2015 EMA/CHMP/ICH/24235/2006 Committee for Human Medicinal Products. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>
5. ICH. The International Conference of Harmonization of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. 1999. Oct. Available at: <https://www.ema.europa.eu/> Accessed: 10 Aug 2009.
6. ICH. Harmonized Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q.2005 Nov [Google Scholar].
7. OPS Process Analytical Technology – (PAT) Initiative. Available at: <https://www.ema.europa.eu/> Accessed: 11 Aug 2009.
8. ICH. Harmonized Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10. 2008 Jun [Google Scholar]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>
9. Власенко Ю. В. Проектно-ориентированный подход к разработке готовых лекарственных средств на примере дженерического многокомпонентного препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;1:30–36.
10. Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Басевич А. В., Сорокин В. В., Каухова И. Е., Марченко А. Л., Смирнова Е. М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
11. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ возможности применения принципа QbD к процессу разработки лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(4):20–26. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26.

REFERENCES

1. ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q8 (R2) Pharmaceutical Development. 2009. Aug. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline. Accessed: 30 Aug 2009.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry, Q8(R1) Pharmaceutical Development. 2009. Nov. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073507>. Accessed: 4 Jan 2010.
3. ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q8 Pharmaceutical Development. 2005. Nov. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Concept_papers/Q10_Concept_Paper.pdf. Accessed: 05 Jan 2010.
4. ICH guideline Q9 on quality risk management, September 2015 EMA/CHMP/ICH/24235/2006 Committee for Human Medicinal Products. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>
5. ICH. The International Conference of Harmonization of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use, Quality Guideline Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. 1999. Oct. Available at: <https://www.ema.europa.eu/> Accessed: 10 Aug 2009.
6. ICH. Harmonized Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q.2005 Nov [Google Scholar].
7. OPS Process Analytical Technology – (PAT) Initiative. Available at: <https://www.ema.europa.eu/> Accessed: 11 Aug 2009.
8. ICH. Harmonized Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10. 2008 Jun [Google Scholar]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>
9. Vlasenko Yu. V. Project-oriented approach to finished pharma product development in the context of generic polycapomponent drug containing amoxycillin and clavulanic acid. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;1:30–36. (In Russ.).
10. Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A. V., Sorokin V. V., Kaukhova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M. Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(3):45–48. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
11. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Comparative Analysis of the QbD Approach in the Pharmaceutical Industry. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(4):20–26. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26.