

О. О. Салій¹, О. В. Лось², Т. А. Пальчевська¹, К. В. Небилиця¹

¹ Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

² Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», Україна

Впровадження підходу Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення

Мета роботи. Впровадження підходу Quality by Design (QbD) для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату гіалуронату натрію (ГН) у поєднанні з хондроїтину сульфатом (ХС) для внутрішньосуглобового введення.

Матеріали та методи. Розробку складу розчину для ін'єкцій здійснювали із застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) ГН та ХС. Для розробки протоколу QbD використовували підходи міжнародних настанов ІСН. Цільовий профіль якості продукту (QTPP) розроблено на підставі огляду літератури, аналізу подібних препаратів та попередніх власних експериментальних досліджень. Визначення критичних показників якості продукту (CQA) проводили шляхом аналізу ризиків для всіх показників якості, наведених в QTPP. Оцінювання ризиків показників якості проведено за системою Risk Priority Number (RPN) за 9-ти бальною шкалою. Управління ризиками якості (QRM) під час дослідження складу й технології ін'єкційного розчину розроблено за діаграмою Ісікави.

Результати та їх обговорення. З'ясовано, що концепція QbD – це системний підхід до розробки лікарських препаратів. На першому етапі розроблено цільовий профіль якості продукту (QTPP). На основі даних QTPP визначено критичні показники якості (CQA), проведено оцінку ризиків якості. Окреслено критичні параметри технологічного процесу (CPP) розчину для ін'єкцій на основі ГН і ХС, визначено методи їх контролю, а також критичні атрибути матеріалу (CMA). На підставі отриманих даних запропоновано стратегію контролю лікарського засобу із врахуванням необхідності мінімізації повторення контрольних дослідів. За допомогою діаграми Ісікави проілюстровано варіабельність матеріалу та процесу з факторами навколишнього середовища, які впливають на показники якості розчину для ін'єкцій з ГН та ХС.

Висновки. Використовуючи основні підходи QbD у розробці складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення, з'ясували, що важливими аспектами QTPP є шлях введення, доза, сила дії, а також споживчі властивості продукту. Доведено, що такі показники якості, як прозорість, в'язкість, стерильність та кількісний вміст АФІ визначено як CQA для досягнення цілей, зазначених у QTPP. Проведене дослідження довело, що майже всі стадії виробництва є критичними, їх потрібно постійно контролювати й перевіряти, щоб отримати якісний продукт. У подальших експериментальних дослідженнях для підтвердження розробленого складу та технології виробництва згідно з QRM необхідно зосередити увагу на таких показниках, як температура розчину, час стабілізації, режим дегазації та умови фільтрації.

Ключові слова: гіалуронат натрію; хондроїтину сульфат; цільовий профіль якості продукту; критичні параметри процесу; стратегія контролю

О. Салій¹, О. Лось², Т. Пальчевська¹, К. Небилиця¹

¹ Kyiv National University of Technology and Design, Ukraine

² Yuria-Pharm LLC, Ukraine

Implementation of the Quality by Design approach for developing the composition and the manufacturing technology of an injectable drug for intra-articular introduction

Aim. To implement the Quality by Design (QbD) approach in order to develop the composition and the manufacturing technology of injectable hyaluronate sodium (HS) in combination with chondroitin sulfate (CS) for intra-articular introduction.

Materials and methods. The composition of the solution for injection was developed using samples of the active pharmaceutical ingredient (API) of HS and CS. The approaches of the ICH international guidelines were used to create the QbD protocol. The quality target product profile (QTPP) was developed based on the literature review, analysis of similar drugs and the previous in-house experimental studies. Determination of critical quality assessment (CQA) product indicators was performed by risk analysis for all quality indicators listed in QTPP. The risk assessment of quality indicators was performed by assessing them according to the Risk Priority Number system (hereinafter – RPN) by a 9-point scale. When studying the composition and the manufacturing technology of the injectable solution the quality risk management (QRM) was developed according to the Ishikawa diagram.

Results and discussion. It has been found that the QbD concept is a systematic approach to the drug development. At the first stage QTPP was developed. Based on the QTPP data the CQA indicators were determined, and quality risks were assessed. The critical process parameters (CPP) of the solution for injection based on HS and CS, their control methods, as well as the critical material attributes (CMA) were determined. Based on the data obtained the drug control strategy was proposed taking into account the need to minimize the repetition of control experiments. Using the Ishikawa diagram the variability of the material and the process with the environmental factors affecting the quality of the solution for injection with HS and CS was shown.

Conclusions. Using the basic QbD approaches when developing the composition and the manufacturing technology of an injectable drug for intra-articular introduction it has been found that the route of administration, dose, potency, and consumer properties of the product are important aspects of QTPP. It has been proven that the quality indicators, such as transparency, viscosity, sterility and the quantitative content of API are determined as CQA to achieve the objectives defined in QTPP. The study shows that almost all stages of production are critical, therefore, they need to be constantly monitored and checked to obtain a quality product. In further experimental studies to confirm the composition developed and the manufacturing technology according to QRM it is necessary to focus on such indicators as the solution temperature, stabilization time, degassing mode and filtration conditions.

Key words: *hyaluronate sodium; chondroitin sodium sulfate; target product quality profile; critical process parameters; control strategy*

Е. А. Салий¹, А. В. Лось², Т. А. Пальчевська¹, К. В. Небылица¹

¹ Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина

² Фармацевтическая корпорация «Юрия-Фарм», Украина

Внедрение подхода Quality by Design для разработки состава и технологии производства инъекционного препарата для внутрисуставного введения

Цель работы. Внедрение подхода Quality by Design (QbD) для разработки состава и технологии производства инъекционного препарата гиалуроната натрия (ГН) в сочетании с хондроитина сульфатом (ХС) для внутрисуставного введения.

Материалы и методы. Разработку состава раствора для инъекций осуществляли с применением образцов активного фармацевтического ингредиента (АФИ) ГН и ХС. Для разработки протокола QbD использовали подходы международных руководств ICH. Целевой профиль качества продукта (QTPP) разработан на основании обзора литературы, анализа подобных препаратов и предыдущих собственных экспериментальных исследований. Определение критических показателей качества продукта (CQA) проводили путем анализа рисков для всех показателей качества, приведенных в QTPP. Оценка рисков показателей качества проведена по системе Risk Priority Number (далее – RPN) по 9-ти балльной шкале. Управление рисками качества (QRM) при исследовании состава и технологии инъекционного раствора разработано по диаграмме Исикавы.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что концепция QbD – это системный подход к разработке лекарственных препаратов. На первом этапе разработан целевой профиль качества продукта (QTPP). На основе данных QTPP были установлены критические показатели качества (CQA), проведена оценка рисков качества. Определены критические параметры технологического процесса (CPP) раствора для инъекций на основе ГН и ХС, их методы контроля, а также критические атрибуты материала (CMA). На основании полученных данных была предложена стратегия контроля лекарственного средства с учетом необходимости минимизации повторения контрольных опытов. С помощью диаграмма Исикавы показана вариабельность материала и процесса с факторами окружающей среды, которые влияют на показатели качества раствора для инъекций с ГН и ХС.

Выводы. Используя основные подходы QbD при разработке состава и технологии производства инъекционного препарата для внутрисуставного введения, установили, что важными аспектами QTPP являются путь введения, доза, сила действия, а также потребительские свойства продукта. Доказано, что такие показатели качества, как прозрачность, вязкость, стерильность и количественное содержание АФИ определены как CQA для достижения целей, установленных в QTPP. Проведенное исследование показывает, что почти все стадии производства являются контролируемыми, их необходимо постоянно контролировать и проверять, чтобы получить качественный продукт. При дальнейших экспериментальных исследованиях для подтверждения разработанного состава и технологии производства согласно QRM необходимо сосредоточить внимание на таких показателях, как температура раствора, время стабилизации, режим дегазации и условия фильтрации.

Ключевые слова: *гиалуронат натрия; хондроитина сульфат; целевой профиль качества продукта; критические параметры процесса; стратегия контроля*

Вступ. Остеоартроз залишається найпоширенішою формою ураження суглобів та однією з головних причин непрацездатності, що викликає погіршення якості життя і значні фінансові витрати, особливо у літніх людей [1].

Розроблено терапевтичні методи корекції уражень суглобових хрящів, зокрема застосування сухожильних, періостальних, фасціальних, м'язових або перихондральних трансплантатів, імплантація фібрину або культивованих хондроцитів, введення хондрогенних стимулювальних факторів, імплантація таких синтетичних матриць, як колаген, вуглецеве волокно [2]. Проте здебільшого терапевтичний ефект передбачає формування репараційної, а не регенеративної тканини, у результаті чого тканина низької якості не може підтримувати значне навантаження та не дозволяє

відновити нормальну суглобову функцію під час руху [3].

На тлі недоліків вищеписаних заходів інтрасинавіальне та/або внутрішньосуглобове доставляння лікарських засобів вважають одним із найоптимальніших підходів з погляду балансу ефекту та якості лікування [2]. Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти (ГК) і хондропротекторів належить до сучасних принципів лікування остеоартрозу, оскільки введення лікарського засобу внутрішньосуглобово дозволяє зменшити деякі серйозні побічні ефекти, пов'язані з системним застосуванням знеболювальних препаратів (НПЗП, парацетамол тощо) [4].

Хондроїтину сульфат становить собою сульфатований глікозаміноглікан, важливий структурний компонент матриці позаклітинного хряща. У суглобовій

системі ХС зв'язується з мономерами з великою молекулярною масою [5]. Аналіз літератури дозволяє констатувати ефективність внутрішньосуглобових ін'єкцій комплексу ГН з ХС у клінічних дослідженнях. Доведено, що одноразова ін'єкція комплексу ГН та ХС пацієнтам із бічним епікондилітом дає більше переваг протягом 6 місяців після введення, ніж внутрішньосуглобові кортикостероїди [6]. Оцінка ефективності та безпечності використання розчину, що містить 40 мг ГК та 40 мг ХС в 2 мл, виявила такі результати: зменшення болю у досліджуваній групі пацієнтів (77 %), покращення рухливості (78 %), зменшення споживання анальгетиків (74 %) [7]. Отже, відновлення в'язкопружності синовіальної рідини для захисту хряща є привабливим терапевтичним варіантом.

Наявні на українському фармацевтичному ринку препарати ХС і ГН (оригінальні препарати, генерики, харчові добавки) істотно відрізняються між собою за хімічною будовою, якістю виробництва, фармакокінетичними показниками, схемами й дозами застосування [4]. Асортимент лікарських засобів, що містять комплекс ГК у формі натрієвої солі та ХС для введення в синовіальну порожнину, на вітчизняному ринку представлено дуже обмежено, а саме: препаратами виробника S.C. Rompharm Company S.R.L., Румунія – Гіалуром хондро, розчин для внутрішньосуглобного введення 60 мг/3 мл, у попередньо наповнених шприцах 3 мл, № 1; СЕРТОБЕК-Тендон, р-н д/ін, шприц 2 мл (склад: ГК 60 мг/2 мл, ХС 90 мг/2 мл); Сертобек-Про, р-н д/ін по 3 мл № 1 в шприцах (склад: ГК 60 мг/3 мл, ХС 90 мг/3 мл); та препаратом компанії LCA Pharmaceutical, Франція – Синовіум, розчин для внутрішньосуглобного введення 60 мг/3 мл, у попередньо заповнених шприцах 3 мл, № 1. Доступність препаратів для споживачів також дуже обмежена, що пов'язане, з одного боку, з доказовою базою ефективності, оскільки шляхи реєстрації препарату від затвердження технічних умов до реєстрації як виробу медичного призначення є достатньо новою процедурою; а з іншого – з ціновою політикою цих лікарських засобів, яка станом на 2020 рік варіюється в середньому від 2700 грн до 4500 грн за одне пакування ЛЗ. Отже, такі комбіновані ЛЗ є обмежені з погляду асортименту та низькодоступні з погляду вартості, що набуває особливої ваги для пацієнтів похилого віку. Своєю чергою, обмежений асортимент препаратів зумовлено тим, що ГК та ХС є біотехнологічними продуктами, що мають свою специфіку синтезу активного фармацевтичного інгредієнта, підходів до фармацевтичної розробки, джерел постачання сировини, доведення ефективності дії тощо. Тож розроблення складу та пошук новітніх технологічних аспектів лікарських засобів біотехнологічного походження є актуальним напрямом сьогодення фармації. Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) та Настанова Q8 (R1) пропонує нову парадигму Quality by Design, що дозволяє гарантувати якість препаратів, удосконалити виробничий процес та оптимізувати інвестиції на розробку та дослідження високобюджетних та складних лікарських засобів [8, 9, 10]. Знання про новий лі-

карський засіб досягаються шляхом визначення моделей, що співвідносять входи з результатами процесу. Математичні зв'язки параметрів критичного процесу (Critical Process Parameters – CPPs) та критичних властивостей сировини (Material Attributes – SMAs) з критичними показниками якості продукту (Critical Quality Attributes – CQAs) визначають проектний простір лікарського засобу. Отже, розуміння процесу й раціональне забезпечення доводить, що кінцевий продукт відповідає цільовому профілю якості (Quality Target Product Profile – QTPP) [8, 11]. Застосування підходу QbD поряд із забезпеченням якості препарату надає додаткові переваги, зокрема щодо прискорення термінів досліджень та зменшення витрат на розробку, а загалом – позитивно впливає на весь проект впровадження та розміщення нового лікарського засобу на ринку.

Мета роботи – впровадження підходу Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату гіалуронату натрію у поєднанні з хондроїтину сульфатом для внутрішньосуглобового введення.

Матеріали та методи. Розробку складу розчину для ін'єкцій здійснювали із застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнта ГК у формі гіалуронату натрію виробництва «Attix Pharmaceuticals», Канада та ХС у формі хондроїтину сульфату натрію виробництва «Yan Tai Dongcheng Biochemicals», Китай. За своїми фізико-хімічними характеристиками АФІ повністю відповідає вимогам Європейської фармакопеї. Гіалуронат натрію становить собою білий або майже білий, дуже гігроскопічний порошок або гранули, помірно розчинні у воді Р, практично не розчинні у 96 % етанолі та ацетоні Р. Хондроїтину сульфат – це порошок білого або майже білого кольору з характерним запахом, дуже гігроскопічний, легко розчинний у воді Р, практично не розчинний в ацетоні і 96 % етанолі Р.

Під час розроблення складу лікарської форми застосовували допоміжні речовини хлорид натрію, дигідрофосфат моногідрат натрію, гідрофосфат декагідрат натрію та воду для ін'єкцій належної аналітичної чистоти.

Для розробки протоколу Quality by Design під час формування складу й технології виробництва ін'єкційного препарату використовували підходи міжнародних настанов ICH [8, 9, 10], результати попередніх власних експериментальних досліджень, за якими розроблено склад лікарського засобу на основі стабілізованого гіалуронату натрію, визначено технологічні стадії, специфічні для виробництва в'язкого розчину з гіалуронатом натрію, такі, як дегазація в'язкого розчину для запобігання утворенню газової емульсії, фільтрація, умови режиму стерилізації ін'єкційного розчину [12], визначено критичні параметри технологічного процесу розчину для ін'єкцій на основі гіалуронату натрію та методи контролю досліджуваних параметрів [13].

Цільовий профіль якості продукту (QTPP) розроблено на підставі огляду літератури, аналізу подібних

препаратів та попередніх власних досліджень, зокрема обрано молекулярну масу гіалуронату натрію, визначено концентрацію діючої речовини, технологічні стадії, специфічні для виробництва лікарського засобу з гіалуронатом натрію, систему упаковки/укупорки [12].

Визначення критичних показників якості продукту (CQA) проводили шляхом аналізу ризиків для всіх показників якості, наведених в QTPP. На етапі розробки лікарського засобу на основі ГН і ХС було проведено аналіз CQA, де кожний показник оцінювали за такими питаннями: чи впливає зміна цього показника на ефективність або силу дії продукту; на безпечність застосування продукту або спричинення ним побічної дії; чи є критичним цей показник з погляду регуляторних вимог. Якщо відповідь хоча б на одне питання позитивна, показник якості вважали критичним. Для визначення CQA було проведено оцінювання ризиків якості за системою Risk Priority Number (RPN) за 9-ти бальною шкалою, згідно з якою оцінка 1-3 відповідає низькому рівню ризику якості, оцінка 4-6 – середньому рівню ризику якості, оцінка 7-9 – високому рівню ризику якості.

Оцінку проводили за трьома показниками: Probability (Імовірність): 1 – малоімовірно, 2 – середня вірогідність, 3 – висока вірогідність; Severity (Ступінь впливу): 1 – незначний вплив, 2 – істотний вплив, 3 – критичне значення; Detectability (Виявленість): 1 – легко виявити, 2 – оптимальне значення, 3 – важко виявити.

Ідентифікацію критичних атрибутів матеріалу (CMA) та визначення критичних параметрів процесу (CPP) здійснювали шляхом аналізу всіх параметрів технологічного процесу та всіх показників якості сировини. Визначали вірогідність впливу цих параметрів на зміну хоча б одного критичного показника якості.

Усі параметри технологічного процесу виробництва розчину для ін'єкцій на основі ГН та ХС, які впливають на CQA, вважали критичними параметрами [13]. Розробку стратегії контролю проводили на основі доступних літературних даних за допомогою інструментів оцінки ризиків, аналізуючи періодичність та етапи, на яких необхідно контролювати ті чи інші параметри, щоб гарантувати стабільну якість готового продукту [14]. Управління ризиками якості (QRM) під час дослідження складу й технології ін'єкційного розчину розроблено за діаграмою Ісікави [15].

Результати та їх обговорення. З'ясовано, що концепція Quality by Design – це системний підхід до розробки лікарських препаратів, що починається з чітко визначених цілей і шляхів отримання готового лікарського препарату, розуміння процесу його виготовлення і стратегії контролю та який ґрунтується на надійних наукових даних і оцінці ризиків, пов'язаних з якістю.

На першому етапі дослідження нами розроблено цільовий профіль якості продукту (QTPP), елементи якого наведено в табл. 1.

Отже, важливими аспектами QTPP є такі фармакологічні аспекти, як шлях введення, доза, сила дії, а також споживчі властивості продукту, система пакування та маркування, якість і стабільність ЛЗ, умови й режим зберігання тощо.

Результати визначення впливу критичних показників якості продукту (CQA) наведено в табл. 2.

З аналізу табл. 2 бачимо, що показники перебувають у відповідних межах, діапазоні або розподілі для забезпечення бажаної якості продукції, отриманої з QTPP та попередніх знань.

ГН високої молекулярної маси утворює в'язкий розчин. У розробці складу лікарської форми як стабілізатор застосовували ХС. Технологію препарату

Таблиця 1

Цільовий профіль якості продукту (QTPP) ін'єкційного препарату на основі гіалуронату натрію та хондроїтину сульфату

Елемент QTPP	Цільове значення	Обґрунтування
1	2	3
Спектр застосування в медичній практиці	Лікування остеоартрозу як метод корекції уражень суглобових хрящів	Постає як замітник синовіальної рідини, хондропротекторний лікарський засіб
Лікарська форма	Розчин для ін'єкцій для внутрішньосуглобного введення у попередньо наповненому шприці	Висока в'язкість розчину. Розчин має бути стерильним
Шлях введення препарату	Внутрішньосуглобовий	Цільове доставляння до місця дії – безпосередньо в синовіальну порожнину
Активний фармацевтичний інгредієнт	Гіалуронат натрію, хондроїтину сульфат	ГН збільшує амортизаційні властивості та покращує якість синовіальної рідини. ХС постає як зшивач молекул і забезпечує додаткову стабілізацію молекул
Дозування	Визначені концентрації діючих речовин – 20 мг/мл ГН та 20 мг/мл ХС, по 2 мл у шприці	Відповідно до аналогічних та подібних лікарських засобів
Критерії якості	Опис, прозорість, кольоровість, ідентифікація, рН, в'язкість, механічні включення, стерильність, кількісний вміст АФІ, супутні домішки, бактеріальні ендотоксини, об'єм, що витягається	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ

Продовження таблиці 1

1	2	3
Стабільність	2 роки за температури не вище 25 °C в оригінальному пакуванні. Не заморожувати	Згідно з літературними даними. Заморожування може змінити структуру та в'язкість розчину
Система упаковки / укупорки	Первинне пакування: скляний шприц загальним обсягом 5 мл з конектором типу луер-лок для приєднання голки, що входить у комплект. Шприц укупорено бромбутиловим ущільнювачем, до якого приєднано плунжер. Вторинне пакування: полімерний контейнер (ложемент), залютований паропроникним папером. По одному контейнеру в пачці картонній	Оскільки препарат вводять безпосередньо в синовіальну порожнину, ін'єкції необхідно проводити з дотриманням асептичних умов, тому система пакування розрахована на максимальну зручність застосування. Вторинний контейнер має витримувати термічну стерилізацію та вільно пропускати пару

розроблено з урахуванням властивостей компонентів, що входять до складу, та визначено критичні атрибути матеріалу (CMA). Під час розробки технології виробництва розчину для ін'єкцій визначили критичні параметри процесу (CPPs), що подано в табл. 3.

Проведений аналіз довів, що природа діючих речовин, час стабілізації, дегазація розчину, фільтрація та стерилізація розчину є факторами високого ризику. Отже, визначено критичні параметри технологічного процесу розчину для ін'єкцій на основі ГН і ХС

Таблиця 2

Критичні показники якості (CQA) ін'єкційного препарату на основі гіалуронату натрію і хондроїтину сульфату (RPN = 9)

Показник якості	Цільове значення	Критичність				Обґрунтування
		P*	S**	D***	RPN	
Опис	Прозорий безбарвний або жовтуватого кольору в'язкий розчин	2	3	1	9	Зміна показника впливає на безпечність використання препарату
Ідентифікація	ГН – якісна реакція ХС – якісна реакція	2	3	3	7	Значний вплив на ефективність та безпечність препарату
Прозорість	Розчин має бути прозорим	2	3	1	9	Зміна показника впливає на безпечність використання препарату
Кольоровість	Забарвлення має бути не інтенсивніше від еталона Y ₅	2	1	1	2	Підтвердження якості ЛЗ
В'язкість	3,0-5,5 мм ² /с	3	3	3	9	Має значний вплив на ефективність та силу дії препарату
pH	Від 6,3 до 8,3	2	2	1	6	Підтримання оптимального значення pH необхідне для забезпечення буферності розчину
Об'єм, що витягається	Не менше 2 мл	2	3	3	7	Повнота введеної дози впливає на ефективність та силу дії препарату
Стерильність	Має бути стерильним	3	3	1	9	Нестерильний препарат не може бути дозволено до використання
Механічні включення	Видні частки – має витримувати випробування. Невидні частки: частки > 10 мкм – не більше 6000 / шприц; частки > 25 мкм – не більше 600/шприц	3	2	2	7	Перевищення цього показника впливає на безпечність використання препарату
Кількісний вміст АФІ	Гіалуронат натрію 20 мг/мл (95-105 %) Хондроїтину сульфат 20 мг/мл (95-105 %)	1	3	1	9	Зміна цього показника є найбільш критичною для отримання лікувального ефекту
Бактеріальні ендотоксини	Вміст бактеріальних ендотоксинів – не більше 0,5 МО/мл	1	2	2	8	Має значний вплив на безпечність препарату

Примітка: * Probability; ** Severity; *** Detectability.

Таблиця 3

Критичні атрибути матеріалу (CMA) та критичні параметри процесу (CPPs)

Атрибути матеріалів (CMA)		
<i>Атрибути</i>	<i>Вплив на CQA</i>	<i>Критичні показники контролю</i>
Гіалуронат натрію	Діюча речовина Утворює високов'язкий розчин	Контроль молекулярної маси, що складає 2000 кДа
Хондроїтину сульфат	Діюча речовина Постає як стабілізатор ГН	Оптичне обертання Бактеріальні ендотоксини
Хлорид натрію	Допоміжна речовина Ізотонічний компонент	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ
Дигідрофосфат дигідрат натрію Гідрофосфат додекагідрат динатрію	Допоміжні речовини Компоненти буферної системи	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ
Вода для ін'єкцій	Розчинник	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ
Критичні параметри процесу (CPP)		
<i>Стадія технологічного процесу</i>	<i>Критичний параметр</i>	<i>Метод контролю</i>
Зважування компонентів	Вода для ін'єкцій Наважки ГН, ХС, хлориду натрію, дигідрофосфату дигідрату натрію, гідрофосфату додекагідрату динатрію	Об'ємний Ваговий
Приготування розчину	Час Температура Порядок завантаження Швидкість перемішування Повнота розчинення Однорідність рН розчину	Хронометричний Візуальний Візуальний Автоматичний Візуальний Візуальний Потенціометрично
Стабілізація розчину	Температура розчину Час стабілізації В'язкість	Візуальний Хронометричний ДФУ 2.2.8
Дегазація розчину	Тиск вакууму Час дегазації Прозорість В'язкість	Автоматичний Хронометричний Візуальний ДФУ 2.2.8
Фільтрація розчину	Температура розчину Оптимальний тиск Цілісність фільтрів Матеріал мембрани Рейтинг фільтра Розмір картриджа фільтроелемента	Хронометричний Автоматичний Автоматичний Документальний Документальний Документальний
Наповнення та укупорка	Тиск у проміжній ємності Об'єм наповнення Глибина введення ущільнювача в циліндр шприца Герметичність укупорки Цілісність попередньо заповненого шприца Контроль на механічні вклучення	Автоматичний Ваговий Автоматичний Автоматичний Автоматичний Автоматичний
Стерилізація	Температура Час стерилізації Тиск	Візуальний Хронометричний Автоматичний
Пакування в пачки	Формування чарункового пакування Якість маркування та пакування Кількість шприців у чарунці Кількість пачок та інструкцій	Автоматичний Візуальний Рахунковий Рахунковий

Стратегія контролю лікарського засобу на основі ГН та ХС

Етапи контролю	Об'єкти контролю	Періодичність контролю	Методи контролю
Вхідний контроль. Контроль показників якості вхідних матеріалів	Активний фармацевтичний інгредієнт: гіалуронат натрію, хондроїтину сульфат. Допоміжні речовини: хлорид натрію, дигідрофосфат моногідрат натрію, гідрофосфат додекагідрат натрію. Вода для ін'єкцій Первинне пакування	Кожна серія для АФІ, ДР, первинного пакування Вода для ін'єкцій – моніторинг за графіком фізико-хімічних та біологічних показників води для ін'єкцій	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ контроль фізико-хімічних та біологічних показників. Отримання якості на кожен об'єкт контролю «Дозволено використання у виробництві»
Контроль у процесі виробництва In-process control	Приготовлений розчин	Кожна серія	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ: опис, прозорість, кольоровість, рН, однорідність, в'язкість, повнота розчинення, кількісний вміст АФІ
Контроль у процесі виробництва In-process control	Розфасований продукт	Кожна серія	Опис, прозорість, кольоровість, ідентифікація, рН, в'язкість, механічні включення, стерильність, кількісний вміст АФІ, бактеріальні ендотоксини
Контроль готової продукції	Готовий лікарський засіб на момент випуску	Контроль кожної серії за показниками якості специфікації на момент випуску	Контроль маркування та пакування Показники якості, згідно з СП на відпуск продукції Сертифікат якості на серію
Дослідження стабільності	Готовий лікарський засіб у процесі зберігання до визначеного терміну придатності	Дослідні серії Перші 3 промислові серії Не менше 1-ї промислової серії у рік Кожна серія за суттєвої зміни	Згідно зі специфікацією дослідної стабільності Згідно зі специфікацією на термін придатності

та з'ясовано, що під час виробництва стерильних лікарських засобів майже всі стадії є критичними, їх потрібно постійно контролювати й перевіряти, щоб отримати якісний продукт.

У подальших дослідженнях провели розробку стратегії контролю для забезпечення постійного виробництва продукції потрібної якості, але враховували необхідність мінімізувати кількість рутинних контролів з метою оптимізації часу виробництва та зменшення собівартості продукту. Стратегію контролю лікарського засобу подано в табл. 4.

Наступним етапом стало проведення аналізу ризиків (QRM) та розроблення діаграми Ісікави для ідентифікації матеріалу та параметрів процесу, які впливають на CQAs комбінованого розчину для ін'єкцій з ГН та ХС. На основі попередніх експериментальних досліджень, наукових знань та огляду літератури було розглянуто різні технологічні, матеріаль-

ні та екологічні фактори, що впливають на CQAs стабілізованого високов'язкого розчину. За підходом QRM визначено, що температура розчину, час стабілізації, режим дегазації, умови фільтрації впливають на в'язкість та однорідність розчину лікарського засобу (рис.).

Отже, проведене дослідження демонструє використання інструмента QbD як QRM, експериментальне проектування і методологію створення цільового профілю якості продукту (QTPP) та критичних показників якості продукту (CQA) для підвищення якості розробки рецептури лікарського засобу, складу та технології отримання. Прозорість, в'язкість, стерильність та кількісний вміст АФІ було визначено як CQA для досягнення цілей, зазначених у QTPP. Впровадження такої системи дає можливість забезпечити якість препарату не за рахунок постійного контролю, а за допомогою планування і управління його характеристиками в процесі розробки і виробництва.

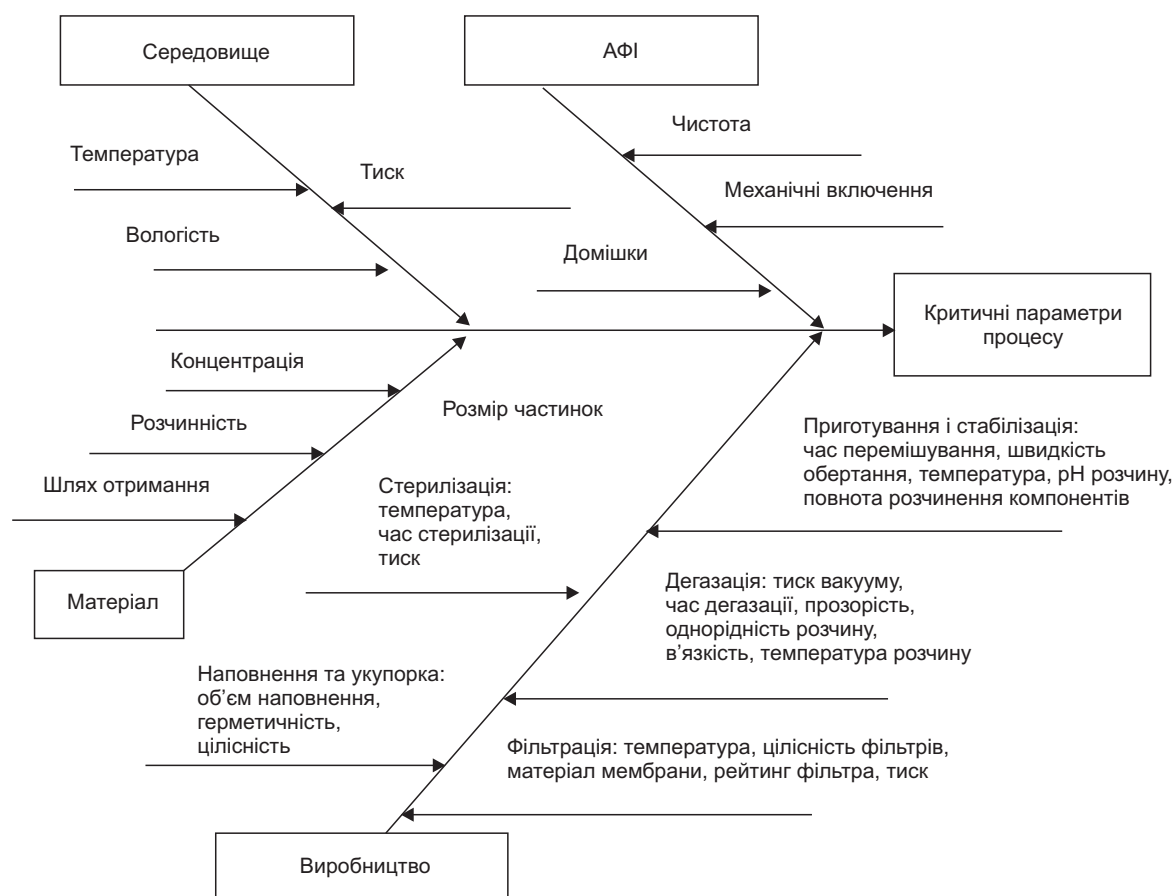


Рис. Діаграма Ісікави, що ілюструє фактори ризику, які можуть вплинути на показники якості розчину для ін'єкцій з ГН та ХС.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведені дослідження демонструють використання інструментів QbD як CQA, CMA CPP для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення. Доведено, що важливими аспектами цільового профілю якості продукту (QTPP) є шлях введення, доза, сила дозування, а також споживчі властивості продукту, зокрема система укупорки, якість та стабільність ЛЗ, умови та режим зберігання.

2. Доведено, що такі показники якості, як прозорість, в'язкість, стерильність та кількісний вміст АФІ постають як CQA для досягнення цілей, зазначених у QTPP. З'ясовано, що природа діючих речовин, високомолекулярних сполук біотехнологічного

походження (CMA) та критичні параметри (CPP), зокрема час стабілізації, дегазація розчину, фільтрація та стерилізація розчину, є факторами високого ризику, а під час виробництва стерильного лікарського засобу майже всі стадії є критичними, тому їх потрібно постійно контролювати й перевіряти, щоб отримати якісний продукт.

3. За підходом QRM виявлено, що температура розчину, час стабілізації, режим дегазації, умови фільтрації впливають на в'язкість та однорідність отриманого розчину лікарського засобу, що визначає перспективи подальших експериментальних досліджень для підтвердження розробленого складу та технології виробництва.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Остеоартроз кульшового суглоба. Клінічні та соціальні аспекти захворювання. Аналітичний огляд літератури. Ч. 1. / В. О. Фіщенко та ін. *Травма*. 2019. Т. 20, № 1. С. 118–125. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.1.20.2019.158680>.
2. Шуба В. Й. Остеоартроз: рання діагностика та лікування. *Український медичний часопис*. 2016. № 1 (111). С. 59–65.
3. Misula I. R., Bakaluk T. G., Salayda I. N. Possibilities of traction therapy in patients with knee joint osteoarthritis. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, Iss. 3. С. 21–26.
4. Головач І. Ю. Хворобомодифікуюча терапія остеоартриту в чинних рекомендаціях: уроки минулого та можливості для майбутнього. *Травма*. 2017. Т. 18, № 3. С. 11–21. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.3.18.2017.105356>.
5. Носівець Д. С. Фармакологія хондропротекторів (огляд фармацевтичного ринку України). *Вісник проблем біології та медицини*. 2013. Т. 1 (104), № 4. С. 57–63.
6. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial / Н. В. Tosun et al. *Journal of Orthopaedic Science*. 2015. Vol. 20, Iss. 5. P. 837–843. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00776-015-0747-z>.

7. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study / F. Rivera et al. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2016. Vol. 17. P. 27–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10195-015-0388-1>.
8. Pharmaceutical Development Q8(R2) : The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2009. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf.
9. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.
10. Лікарські засоби. Управління ризиком для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Київ : МОЗ України. 2011. 26 с.
11. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development / S. N. Politis et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017. Vol. 43, Iss. 6. P. 889–901. DOI: <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>.
12. Development of the composition and production technology of injection medication for intra-articular introduction based on sodium hyaluronate / O. O. Saliy et al. *Farmatsevychnyi Zhurnal*. 2019. Vol. 5. P. 75–85. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.08>.
13. Салій О. О., Мацюця К. Ф., Куришко Г. Г. Визначення критичних параметрів технологічного процесу при розробці розчину для ін'єкцій на основі Гіалуронату натрію. *Сучасна фармація: історія, реальність та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 114–116.
14. Розробка підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем / О. П. Баула та ін. *Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Серія Технічні науки*. 2019. № 3 (134). С. 79–87. DOI: <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2019.3.8>.
15. QbD-based systematic development of novel optimized solid self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of lovastatin with enhanced biopharmaceutical performance / S. Beg et al. *Drug delivery*. 2015. Vol. 22, Iss. 6. P. 765–784. DOI: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.900154>.

REFERENCES

1. Fischenko, V. O., Kirichenko, V. I., Yaremin, S. Yu., Branitsky, O. Yu., Karpinskaia, O. D. (2019). Hip osteoarthritis. Clinical and social aspects of disease. Analytical review of the literature. Part I. *Travma*, 20 (1), 118-125. doi: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158680.
2. Shuba, V. I. (2016). *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*, 1 (111), 59–65.
3. Misula, I. R., Bakaluk, T. G., Salayda, I. N. (2014). Possibilities of traction therapy in patients with knee joint osteoarthrosis. *Journal of Health Sciences*, 4 (3), 21–26.
4. Holovach, I. Yu. (2017). *Travma*, 18 (3), 11–21. doi: 10.22141/1608-1706.3.18.2017.105356.
5. Nosivets, D. S. (2013). *Visnyk Problem biolohii i medytsyny*, 1 (104 (4)), 57–63.
6. Tosun, H. B., Gumustas, S., Agir, I., Uludag, A., Serbest, S., Pepele, D., Ertem, K. (2015). Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial. *Journal of Orthopaedic Science*, 20 (5), 837–843. doi: 10.1007 / s00776-015-0747-z.
7. Rivera, F., Bertignone, L., Grandi, G., Camisassa, R., Comaschi, G., Trentini, D. et al. (2016). Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 17, 27–33. doi: 10.1007/s10195-015-0388-1.
8. Pharmaceutical Development Q8(R2) : The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2009). Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
9. MOZ Ukrainy. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 "Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8)"*. Kyiv, 33.
10. MOZ Ukrainy. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 "Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICHQ9)"*. Kyiv, 26.
11. Politis, S. N., Colombo, P., Colombo, G., Rekkas, D. M. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (6), 889–901. doi: 10.1080/03639045.2017.1291672.
12. Saliy, O. O., Los, O. V., Baula, O. P., Matsiutsia, K. F. (2019). Development of the composition and production technology of injection medication for intra-articular introduction based on sodium hyaluronate. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, (5), 75–85. doi: 10.32352/0367-3057.5.19.08.
13. Saliy, O. O., Matsiutsia, K. F., Kuryshko, H. H. (2019). Proceeding from Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku: materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoi 20-i richnytsi zasnuvannia Dnia farmatsevychnoho pratsivnyka Ukrainy (19-20 veres. 2019 r.). (Vols. 1-2. Vol. 1). (pp. 114–116). Kharkiv: NFAU.
14. Baula, O. P., Ishchenko, O. V., Cherkas, S. S., Bessarabov, V. I., Resnytskyi, I. V. (2019). *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu tekhnolohii ta dyzainu. Seriia Tekhnichni nauky*, 3 (134), 79–87. doi: 10.30857/1813-6796.2019.3.8.
15. Beg, S., Sandhu, P. S., Batra, R. S., Khurana, R. K., Singh, B. (2015). QbD-based systematic development of novel optimized solid self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of lovastatin with enhanced biopharmaceutical performance. *Drug delivery*, 22 (6), 765–784. doi: 10.3109/10717544.2014.900154.

Відомості про авторів:

Салій О. О., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Лось О. В., керівник відділу дослідницько-експериментальної розробки, ТОВ «Юрія-фарм». E-mail: losalex@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>

Пальчевська Т. А., кандидатка хім. наук, доцентка кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: palchevska_knutd@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>

Небилиця К. В., магістерка, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: kristina25071998@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-6513>

Information about authors:

Saliy O., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Los O., head of the Research and Experimental Development Department, Yuria-Pharm LLC. E-mail: losalex@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>

Palchevska T., Candidate of Chemistry (Ph.D), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design. E-mail: palchevska_knutd@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>

Nebylytsia K., Master, Kyiv National University of Technology and Design. E-mail: kristina25071998@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-6513>

Сведения об авторах:

Салий Е. А., кандидат фарм. наук, доцент кафедры промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Лось А. В., руководитель отдела опытно-экспериментальной разработки, ООО «Юрия-Фарм». E-mail: losalex@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>

Пальчевская Т. А., кандидат хим. наук, доцент кафедры промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна. Украина. E-mail: palchevska_knutd@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>

Небылица К. В., магистр, Киевский национальный университет технологий и дизайна. E-mail: kristina25071998@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-6513>

Надійшла до редакції 08.11.2020 р.