

5. Макаревич, О.В. Использование методов микрокапсулирования микроорганизмов в биотехнологии производства пробиотических препаратов / О.В.Макаревич, И.И. Гапонова, В.А. Щетко, Л.В. Романова // Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты. – 2019. – Т.11 – С. 474-488.
- 6.Tsai, Y. T. The immunomodulatory effects of lactic acid bacteria for improving immune functions and benefits / Y.T. Tsai, P.C. Cheng, T.M. Pan // Applied microbiology and biotechnology. – 2012. – Vol. 96. – P. 853–862.
- 7.Инструкция по применению лекарственного препарата Максилак® // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. – 2024. – URL: <https://www.rlsnet.ru/baa/maksilak-74915> (дата обращения: 16.03.2023) – Текст: электронный

Сведения об авторах

А.В. Сухогужева* – студент фармацевтического факультета

Т.М. Шерстобитова – кандидат технических наук, доцент

Information about the authors

A.V. Sukhoguzova* – Student of Pharmaceutical Faculty

T.M. Sherstobitova – Candidate of Sciences (Engineering), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anya.suhoguzova@gmail.com

УДК: 615.011.4

КОНЦЕПЦИЯ QUALITY BY DESIGN КАК ЭЛЕМЕНТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ БИОПРЕПАРАТОВ

Сухоруков Антон Алексеевич, Вирко Виктор Андреевич

Научная рота ГВМУ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Основной целью фармацевтической разработки является получение эффективного, безопасного и качественного лекарственного препарата (ЛП), а также технологии его производства, обеспечивающей стабильный выпуск продукта. Концепция Quality by Design (QbD) стала неотъемлемой частью разработки фармацевтических биопрепаратов. **Цель исследования** - оценить преимущества использования концепции quality by design в фармацевтической разработке биопрепаратов. **Материал и методы.** Обзор и анализ литературных источников по данным электронных баз PubMed, Web of Science, e-Library, Google scholar. **Результаты.** Были изучены основные элементы концепции quality by design, используемой в фармацевтической разработке биопрепаратов и произведено сравнение концепции QbD с другими подходами разработки биопрепаратов. **Выводы.** Концепция QbD оптимальнее всего решает задачу получения качественного биопрепарата, обеспечивая гибкий подход в фармацевтической разработке. Идентификация и контроль CQA позволяют непрерывно обеспечивать эффективность и безопасность готового продукта на всех этапах его разработки, регистрации и производства.

Ключевые слова: Фармацевтическая разработка, QbD, ICH, биопрепараты, CQA

CONCEPT OF QUALITY BY DESIGN AS AN ELEMENT OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL PRODUCTS

Sukhorukov Anton Alekseevich, Virko Viktor Andreevich

Military Medical Academy named after S. M. Kirov

Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. The main goal of pharmaceutical development is to obtain an effective, safe and high-quality drug product (DP), as well as its production technology, which ensures stable product release. The Quality by Design (QbD) concept has become an integral part of the development of pharmaceutical biologics. **The aim of the study** is to evaluate the advantages of using the concept of quality by design in the pharmaceutical development of biological products. **Material and methods.** Review and analysis of literary sources according to the electronic databases PubMed, Web of Science, e-Library, Google scholar. **Results.** The main elements of the quality by design concept used in the pharmaceutical development of biologics were studied and the QbD concept was compared with other approaches to the development of biologics. **Conclusion.** The QbD concept best solves the problem of obtaining a high-quality bio-drug, providing a flexible approach to pharmaceutical development. The identification and control of CQA allows you to continuously ensure the effectiveness and safety of the finished product at all stages of its development, registration and production.

Keywords: Pharmaceutical development, QbD, ICH, biological drug product, CQA

ВВЕДЕНИЕ

Основной целью фармацевтической разработки является получение эффективного, безопасного и качественного лекарственного препарата (ЛП), а также технологии его производства, обеспечивающей стабильный выпуск продукта. Концепция Quality by Design (QbD) стала неотъемлемой частью разработки фармацевтических биопрепаратов.

Цель исследования - Оценить основные элементы концепция quality by design, используемой в фармацевтической разработке биопрепаратов и оценить её преимущества по сравнению с другими подходами фармацевтической разработки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обзор и анализ литературных источников по данным электронных баз PubMed, Web of Science, e-Library, Google scholar.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были изучены основные элементы концепция quality by design, используемой в фармацевтической разработке биопрепаратов и произведено сравнение концепции QbD с другими подходами разработки биопрепаратов

ОБСУЖДЕНИЕ

Изначально разработку лекарственного препарата можно было охарактеризовать термином QbT (Quality by Testing) – качество посредством тестирования. При данном подходе конечная продукция обладала переменными свойствами в силу того, что в процессе разработки продукта оценивали одну переменную за раз, тестирование осуществляли на промежуточном и конечном этапах. Кроме того, процедуру контроля осуществляли при отборе образцов из нескольких серий готовой продукции, и в случае выявления нарушений происходила отбраковка партий, что в свою очередь влекло за собой большие финансовые потери [1].

На смену концепции QbT пришёл улучшенный подход по разработке лекарственных препаратов – QbD (Quality by Design – качество на этапе разработки). Концепция QbD предполагает системный подход при разработке лекарственного препарата, делая упор на контроль производственного процесса, управление рисками качества (ICH Q8-Q10), а также непрерывное обновление сведений о продукте и стадиях его производства. Разработка препарата с точки зрения соответствия QbD может отличаться в зависимости от разрабатываемого продукта. Допускается минимальный подход, когда разработка препарата охватывает положения, представленные в документе ICH Q8: лекарственный препарат, компоненты лекарственного препарата, технологический процесс, совместимость ЛП с вспомогательными веществами, первичной упаковкой и др. [2].

Основное преимущество концепции QbD по сравнению с другими подходами заключается в том, что при создании биопрепарата происходит повышение эффективности фармацевтического производства за счет следующих элементов [2]. Обеспечивается всестороннее знание о продукте на всех этапах разработки, производства и сопутствующих процессах [3]. Налажена четкая организация контроля качества в режиме реального времени.

Наблюдается снижение доли брака в ходе рутинного производства за счет сокращения количества отклонений от заданных параметров качества. Обеспечивается гибкость процесса в рамках проектного поля [3]. Осуществляется непрерывное совершенствование процесса на всех этапах фармацевтической разработки. Происходит переход от реактивной системы принятия решений к проактивной, основанной на своевременной оценке риска.

Структура QbD представлена следующими элементами: TPP, QTPP, CQA, CPP, CMA.

Целевой профиль качества продукта (QTPP) – это те характеристики конечного продукта, которые должны быть достигнуты для обеспечения требуемого качества с учетом безопасности и эффективности. Поскольку QTPP определяет основные критерии, относящиеся к разработке нового продукта, очень важно четко определять его качественные характеристики. В фармацевтической промышленности эти характеристики продукта называют целевым профилем продукта (TPP). TPP описывает, как конечный потребитель будет использовать продукт, и включает в себя описание клинического применения

лекарственного средства. ТРР помогает определить цели проекта и его потенциальные риски. По сравнению с QТРР, ТРР имеет более широкий охват. QТРР предназначен для выявления, определения и обоснования качественных характеристик с целью обеспечения ожиданий безопасности и эффективности, установленных в ТРР. QТРР определяют на основе следующих факторов: [4, 5]

- желаемой эффективности и безопасности;
- пути введения;
- лекарственной формы;
- характеристик качества;
- нормативных требований;
- фармакологического механизма действия (МОА) разрабатываемого продукта;
- дозировки;
- стабильности и срока годности;
- высвобождения или доставки терапевтического препарата;
- показателей, влияющих на фармакокинетические характеристики, соответствующих разрабатываемой лекарственной форме препарата.

На ранних этапах разработки каждому из этих факторов, будь то физическое, химическое, микробиологическое и др. свойство, задают определённую характеристику, называемую критическим показателем качества (CQA) [4], которая должна оставаться в рамках определённого диапазона значений и определять качество препарата с учётом безопасности и эффективности. Для этого после определения показателей качества (QA) продукта производят оценку риска, а затем устанавливают потенциальный CQA путем ранжирования результатов оценки [5]. Оценка риска регулярно обновляют, отражая любые улучшения в производственных процессах, при накоплении данных доклинических и клинических исследований, а также при появлении новой общедоступной информации о продукте. На поздней стадии разработки перед валидацией процесса производства и подачей заявки на регистрацию определяют критические параметры процесса (CPPs), окончательно влияющие на CQA [5]. CPP представляет собой параметр процесса, изменчивость которого влияет на CQA и, следовательно, должен отслеживаться или контролироваться, чтобы гарантировать, что процесс обеспечивает желаемое качество продукта. Примерами CPP можно считать температуру, pH, скорость охлаждения, скорость перемешивания и т.д. [6] Поскольку CPP влияет на CQA, для него необходимо разработать процедуру строгого контроля, чтобы обеспечить раннее и точное обнаружение показателей процесса, выходящих за пределы доступных отклонений, т.к. любое изменение может, в конечном итоге, повлиять на качество продукта. Не все параметры процесса одинаково влияют на CQA, некоторые могут иметь большее влияние, чем другие. Поэтому важно отдавать приоритет CPP над другими параметрами процесса, поскольку CPP будет иметь наибольшее влияние на безопасность и эффективность лекарственного средства.

Критические показатели материала (CMA) – это физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые должны находиться в соответствующих пределах, диапазонах или распределении, чтобы гарантировать желаемое качество конечного продукта. [6] Связь каждого из описанных выше элементов QbD представлена на рисунке 1.



Рис. 1 Схема, отражающая связь QTPP, CQA, QA, и пр. на различных этапах разработки.

Многомерная комбинация CPP, влияющих на CQA определяет пространство разработки (DS, design space). На основе окончательных CQA формируют стратегию контроля, которая обеспечивает качество продукции посредством всестороннего управления сырьем, производственными процессами, внутрипроизводственным контролем и выпускными испытаниями [5]. Производственный процесс не предусматривает изменение DS. Выход за пределы DS влечет за собой инициацию регуляторного процесса пострегистрационного изменения [6]. Как только пространство разработки определено, формируют стратегию непрерывного контроля готового лекарственного средства. Именно пространство разработки и его регуляторная поддержка обеспечивают гибкость контроля качества на пострегистрационной стадии по сравнению с обычным одномерным процессом [4]

ВЫВОДЫ

Промышленное производство биопрепаратов требует от разработчика обеспечения качества на всех этапах получения лекарственного препарата. Концепция QbD оптимальнее всего решает поставленную задачу, обеспечивая гибкий подход в фармацевтический разработке инновационных лекарственных средств. Идентификация и контроль CQA позволяют непрерывно обеспечивать эффективность и безопасность готового продукта на всех этапах его разработки, регистрации и производства.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Качество на этапе разработки – Quality by Design (QbD) – для вспомогательных веществ [Электронный ресурс] / «Фармацевтическая отрасль», июнь № 3 (32) 2012 – Режим доступа: https://archive.promoboz.com/n3_32/60-64.pdf
2. Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент оценки качества лекарственных препаратов // Ремедиум. 2017. №3. [Электронный ресурс] /– Режим доступа: 98 <https://cyberleninka.ru/article/n/kontsepsiya-quality-by-design-kak-kluchevoye-mento-ocenki-kachestva-lekarstvennyh-preparatov>
3. Tustian A. D., Bak H. Assessment of quality attributes for adeno-associated viral vectors // Biotechnology and Bioengineering. 2021. T. 118. № 11. С. 4186– 4203. doi: 10.1002/bit.27905. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34309017.
4. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development [Электронный ресурс] /– Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>
5. Tanaka T., Hanaoka H., Sakurai S. Optimization of the quality by design approach for gene therapy products: A case study for adeno-associated viral vectors // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2020. (155). С. 88– 102. doi:10.1016/j.ejpb.2020.08.002
6. A-gene case study Project 2021 [Электронный ресурс] /– Режим доступа: <https://alliancerm.org/manufacturing/a-gene-2021>

Сведения об авторах

В.А. Вирко – младший научный сотрудник

А.А. Сухоруков* - оператор научной роты

Information about the authors

V.A. Virko – junior researcher

A.A., Sukhorukov* - operator of the scientific company

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

suhorukov.anton991@gmail.com