

РИЗИКО-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ

Федоренко В. В.^{1,2}, Яременко В. В.^{1,2}, Кузьміна Г. І.¹, Гурєєва С. М.^{1,2}

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна

²АТ «Фармак», Київ, Україна

v.fedorenko@farmak.ua

Тверді дисперсні системи (ТДС), вперше були запропоновані для покращення розчинності та біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), в 1961 році Секігучі та Обі. ТДС – це щільний розподіл одного чи кількох АФІ в інертному, стабільному носії, наприклад полімері. При цьому важливими факторами, які зумовлюють підвищення розчинності і біодоступності АФІ у складі ТДС є площа поверхні часток АФІ та його змочуваність [1].

Використання ТДС дозволяє вирішити низку проблем з ефективністю, якістю, безпекою та доступністю, які виникають під час створення різних лікарських засобів, що містять важко розчинні у воді АФІ 2-го та 4-го класів, відповідно до біофармацевтичної системи класифікації.

Проте, щоб отримати такий результат від використання ТДС, необхідно враховувати критичні атрибути якості продукту, його складу, матеріалів, параметрів процесу, плану досліджень та інструментів оцінки ризиків. Тому, для встановлення взаємозв'язків та залежностей між цими атрибутами потрібно проводити загальну оцінку ризиків, яка є частиною концепції Quality by Design (QbD) [2].

Метою роботи був аналіз літературних джерел, що присвячені використанню методів QbD при розробці складу та технології отримання ТДС.

Так, Butreddy A. et al [1] провели оцінку ризиків при розробці аморфної ТДС методом екструзії гарячого розплаву. Для цього вони визначили критичні показники якості, властивості активної та неактивної вхідної сировини і критичні показники процесу. Далі, щоб пов'язати зібрану інформацію, вони скористалися двома методиками оцінки ризиків: діаграмою Ішикави (за допомогою якої встановили причинно-наслідкові зв'язки, показали графічно всі можливі змінні та потенційні ризики) і аналізом режимів відмов та наслідків (де спираючись на літературні дані, знання процесу та початкові експерименти виразили за шкалою від 1 до 10 ступінь впливу, ймовірність виникнення та виявлення ризиків). Такий підхід до проведення розробки, дозволив авторам визначити основні параметри складу та процесу, що підвищило ефективність розроблюваної ТДС.

Chaves L. et al [2] використовували методи QbD під час розробки аморфних ТДС дапсону. Так, вони проводили експерименти з дотриманням повного факторного плану для оцінки властивостей матеріалу на рівноважну розчинність ТДС, який отримували методами сублімаційного сушіння та кнедінгу. Як фактори впливу визначалась кількість полімеру та вплив поверхнево-активної речовини – третього компоненту в рецептурі. В якості статистичного методу аналізу результатів був використаний дисперсійний аналіз ANOVA, що характеризує дані, які залежать від якісних ознак. У висновку автори відмічають, що такий підхід успішно може використовуватися на етапі розробки ТДС.

Отже, застосування на практиці методів QbD дозволяє провести комплексний аналіз взаємозв'язків та залежностей між якістю продукту, матеріалами, складом та параметрами процесу. Це дозволяє значно ефективніше виконувати процес розробки ТДС, підвищуючи якість кінцевого продукту.

Література

1. Butreddy A., Bandari S., Repka M. (2021). Quality-by-design in hot melt extrusion based amorphous solid dispersions: An industrial perspective on product development. *Eur J Pharm Sci.*, volume. 158, issue. 105655, 1–44. doi:10.1016/j.ejps.2020.105655.

2. Chaves L., Viera A., Reis S., Sarmiento B., Ferreira D. (2014). Quality By Design: Discussing And Assessing The Solid Dispersions Risk. *Current Drug Delivery*, volume. 11, issue. 2, 1–17. doi: 10.2174/156720181166614021110943.