

# ОСОБЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ЛИОФИЛИЗАТА ГК-2 ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев, С.В. Минаев

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков [sergey-tishkov@ya.ru](mailto:sergey-tishkov@ya.ru)

**Введение.** Раздел «Фармацевтическая разработка» является неотъемлемой частью регистрационного досье при разработке лекарственной формы, однако особое значение данный процесс приобретает для лиофилизированных лекарственных форм (ЛФ) ввиду чувствительности лиофилизации к малейшим изменениям в температурном режиме, давлении и других факторах.

**Цель исследования** – продемонстрировать возможности методов, показанных в ICHQ8 «Фармацевтическая разработка», ICH Q9 «Управление рисками для качества» и «Руководство по разработке и производству лекарственного препарата (фармацевтическая разработка)» (ЕврАзЭС).

**Материалы и методы.** Данные методы использованы при разработке лиофилизированной ЛФ для парентерального применения на основе оригинальной фармацевтической субстанции гексаметиленамид бис- (N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) ГК-2, обладающей нейропротекторной активностью. Исследования проводились при использовании субстанции ГК-2, а в качестве вспомогательных веществ применяли: лиопротектор – сахарозу, криопротекторы – среднецепочные полиэтиленгликоли (ПЭГ) 1500, 4000, 6000.

**Результаты.** Оценены риски, возникающие во время производства ЛФ лиофилизата для парентерального применения, на основе диаграммы причин и следствий (диаграмма Ишикавы). Исходя из диаграммы, определены основные факторы, влияющие на качество конечного продукта, а также проанализированы критические параметры процессов, критические контрольные точки и взаимосвязанные с ними критические параметры качества модельных составов лиофилизата ГК-2 для парентерального применения.

**Заключение.** По полученным данным предложены модельный состав, показавший оптимальные технологические и биофармацевтические свойства, и технологическая схема его производства.

**Ключевые слова:** лиофилизат для парентерального применения, ICHQ8 «Фармацевтическая разработка», диаграмма «Ишикавы»

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-81-90

## FEATURES PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT LYOPHILISATE GK-2 FOR PARENTERAL USE

E. V. Blynskaya, S. V. Tishkov, K. V. Alekseyev, S. V. Minaev

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology»; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

**Introduction.** The section «Pharmaceutical development» is an integral part of the registration dossier when developing a dosage form, however, this process is of particular importance for lyophilized dosage forms (LF), due to the sensitivity of lyophilization to the slightest changes in temperature, pressure and other factors.

The purpose of this work is to demonstrate the capabilities of the methods shown in ICHQ8 Pharmaceutical Development, ICH Q9 Quality Risk Management and Guidelines for the Development and Production of a Drug Product (Pharmaceutical Development) (EurAsEC).

**Materials and methods.** These methods are used in the development of a LF for parenteral use based on the original pharmaceutical substance hexamethylene amide bis- (N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine) GK-2, which has neuroprotective activity. The studies were carried out using the substance GK-2, and as excipients: lyoprotectant – sucrose, cryoprotectants – medium chain polyethylene glycols 1500, 4000, 6000.

**Results.** The risks arising during the production of LF of a lyophilisate for parenteral use are estimated on the basis of a cause and effect diagram (Ishikawa diagram). Based on the chart, identified the main factors affecting the quality of the final product. Also, the critical parameters of the processes, critical control points and interrelated critical parameters of quality, model compositions of the lyophilisate GK-2 for parenteral use were analyzed.

**Conclusion.** According to the data obtained, a model composition has been proposed, which has shown the optimal technological and biopharmaceutical properties and the technological scheme of its production.

**Key words:** lyophilizate for parenteral use, ICH Q 8 «Pharmaceutical development», Diagram Ishikawa

### Введение

Предпосылки к появлению современного понятия о фармацевтической разработке появились в европейском сообществе еще более 50 лет назад. Именно тогда все отчетливее стали звучать требования о предоставлении результатов изучения свойств сырья и полупродуктов и увязывания этих свойств с технологией и с качеством готовой продукции в пакете регистрационных документов. Об этом же говорится в докладе Комитета экспертов ВОЗ, где указано, что из соображений обеспечения качества лекарственных продуктов данные по фармацевтической разработке должны составлять неотъемлемую часть регистрационного досье. Примерно тогда же, в 60-х годах прошлого века, в США был сформулирован основной тезис, который также является ключевым положением первой части ICH Q8 (ICH – International Conference Harmonization; ICH Q8 – гармонизированное трехстороннее руководство «Фармацевтическая разработка»): «Качество не может быть вложено в продукт путем его тестирования после завершения производственного цикла, – оно должно быть «встроено» (built in) в него, начиная с концепции проекта и на протяжении всех этапов разработки и производства».

К настоящему моменту процесс фармацевтической разработки имеет документально-методическую базу и является неотъемлемой частью проектного и предпроектного менеджмента и способствует оценкам рисков при создании и внедрении готовых лекарственных препаратов (ЛП). Появился основополагающий документ, включающий вышеупомянутый тезис: руководство ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8 Pharmaceutical Development), которое разработано в рамках Международной конференции по гармонизации требований к регистрации лекарственных средств для человека, и в настоящий момент разрабатывается «Руководство по разработке и производству лекарственного препарата (фармацевтическая разработка)», регламентирующее порядок фармацевтической разработки на территории Евразийского экономического союза [1].

В нашей стране руководство носит законодательный характер и раздел «Фармацевтическая разработка» в обязательном порядке входит в регистрационное досье на ЛП, потому как оно также способствует пониманию качества продукта и процесса производства, позволяет экспертам и инспекторам определять, какие элементы процесса производства должны контролироваться и каким образом. И в настоящее время перспективным является использование фармацевтической разработки как методической основы улучшения качества фармацевтических продуктов применительно к различным лекарственным формам (ЛФ). В частности, к ЛФ имеющим значительное количество критических параметров и контрольных

точек, влияющих на качество продукта относятся лиофилизаты для приготовления инъекций.

Ллиофилизаты – ЛФ, используемая в технологии высокочувствительных фармацевтических субстанций (ФС), часто пептидной природы, для которых неприемлемы другие способы обработки, так как лиофилизация обеспечивает стабильность готовой ЛФ при хранении и транспортировке лекарственных средств. Однако лиофилизация представляет собой процесс, имеющий много нюансов и частые проблемы на этапе разработки и производства ЛФ, поэтому методология фармацевтической разработки особенно актуальна в этой области. Как было сказано выше, в технологии лиофилизации чувствительных ФС, в частности пептидных, имеется много контрольных точек, которые обуславливают фармацевтические риски. Поэтому еще на этапе разработки состава и технологии необходимо применять «Руководство по разработке и производству лекарственного препарата (фармацевтическая разработка)», ICHQ8 «Фармацевтическая разработка» и ICHQ9 «Управление рисками для качества».

**Цель исследования** – разработка технологии лиофилизата для парентерального применения на основе пептида ГК-2 с учетом требований, изложенных в «Руководстве по разработке и производству лекарственного препарата (фармацевтическая разработка)», а также ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества».

### Материалы и методы

Исследование основывается на разработке технологии ЛФ, анализе воздействия критических точек производства и оценке их влияния на итоговое качество лиофилизата в соответствии с методами, отраженными в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка».

**Объект исследования:** ФС ГК-2 (гексаметиленамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Россия) (рис. 1). вспомогательные вещества: лиопротектор – сахароза (CompriSugar) (CristalUnion, Франция), криопротекторы – полиэтиленгликоль 1500, 4000, 6000 (ПЭГ, макрогол) (Polyglykol® 1500, USP, Polyglykol® 4000, 6000, Panreac, Испания).

### Используемое оборудование

Ллиофильная сушилка EdwardsEF-6 (Edwards, Италия), Влагомер Sartorius MA – 35 (Sartorius, Германия), измеритель уровня кислотности (pH) раствора Sartorius Basic Meter PB-11 (Sartorius, Германия), криоскопический осмометр Osmomat® 030 (Gonotec, Германия), дифференциальный сканирующий калориметр STA 449 F1 Jupiter® (Netzsch, Германия), поляризационный микроскоп (Olympus CX31-P).

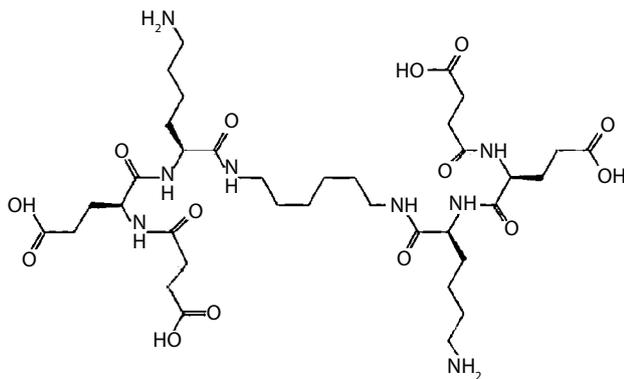


Рис. 1. Структурная формула ГК-2

### Используемые методики анализа

1. Методика определения времени восстановления лиофилизата (ГФ XIII, т. 1, ОФС. 1.4.1.0010.15 Порошки).
2. Методика определения потери в массе при высушивании (по ГФ XIII, т. 1, ОФС 1.2.1.0010.15).
3. Методика определения pH (ГФ XIII, т. 1, ОФС 1.2.1.0004.15).
4. Методика определения осмолярности (ГФ XIII, т. 1, ОФС 1.2.1.0003.15);.
5. Методика определения кристалличности (Оптическая микроскопия в поляризованном свете; ГФ XIII, том 1, ОФС 1.1.0018.15).

### Температурный режим замораживания

«Медленное» замораживание: препарат загружали на полку лиофильной сушилки при температуре  $+24 \pm 2$  °C, охлаждали полку до  $-25 \pm 2$  °C за 1 ч при скорости  $0,84$  °C/мин. Далее полки охлаждали от  $-25 \pm 2$  до  $-35 \pm 2$  °C еще в течение часа при скорости  $0,167$  °C/мин, затем температура полок падала от  $-35 \pm 2$  до  $-45$  °C в течение 1 ч, и выдерживали температурное плато 2 ч. Общее время заморозки 5 ч и средняя скорость охлаждения  $0,383$  C/мин.

«Быстрое» замораживание: препарат загружали на полку лиофильной сушилки при температуре  $+24 \pm 2$  °C, охлаждали полку за 1 ч до  $-20 \pm 2$  °C, и в течение следующего часа до  $-45$  °C. Выдерживали при данной температуре 2 ч. Общее время заморозки 4 ч при средней скорости заморозки  $0,575$  °C/мин.

### Условия проведения лиофилизации

Флаконы с ЛФ ГК-2, растворенной в воде для инъекций, устанавливают на полку камеры сублимационной установки Edwards. Затем герметично закрывают камеру сушилки и ведут охлаждение при разных режимах замораживания до достижения указанной температуры. Процесс заморозки продолжается до  $-45$  °C примерно в течение 4–5 ч в зависимости от режима. За 30 мин до начала сушки начинают охлаж-

дение конденсатора. После охлаждения конденсатора до  $-60$  °C включают вакуумный насос. Выключают охлаждение полок, включают нагрев полок до температуры от  $-18$  до  $-37$  °C, в зависимости от состава модельной смеси (поскольку первичная сушка проводилась при температурах на 2 градуса ниже эвтектической температуры), нагрев полок происходит со скоростью  $0,75$  °C/мин. Вакуум в пределах  $0,08$  мбар достигается в течение 15 мин. Процесс первичной сушки длится приблизительно 20 ч. Затем поднимают температуру до  $+8$  °C за 3 ч и сушат флаконы при указанной температуре. Процесс вторичной сушки длится 21 ч.

По истечении указанного времени выключают нагрев полок, вакуум и конденсатор, выравнивают давление в камере и вынимают флаконы с продуктом. Об окончании процесса сушки можно судить по изменению давления в камере.

Вакуум создают по завершении этапа замораживания, и начинается процесс первичной сушки — давление в камере падает до  $0,01$  мбар. В течение первичной сушки (20 ч) давление в камере равно  $6,8–8,0 \cdot 10^{-2}$  мбар. На этапе вторичной сушки (21 ч) давление составляет примерно  $5,9–6,0 \cdot 10^{-2}$  мбар. Окончание сушки определяют с помощью измерения давления в камере при закрытии переходного клапана.

### Результаты и обсуждение

Фармацевтическая разработка применительно ко всем ЛФ должна включать как минимум следующие элементы:

- Определение профиля целевого продукта, поскольку это имеет отношение к качеству, безопасности и эффективности, при рассмотрении, например, пути введения ЛФ, биодоступность, дозировку и стабильность.
- Выделение необходимых критических параметров качества (CQAs) фармацевтического продукта для возможности изучения и контроля характеристик продукта, которые оказывают воздействие на его качество.
- Определение качественных параметров лекарственных субстанций, наполнителей и т. п., входящих в препарат, а также выбор типа и количества наполнителей для получения фармацевтического продукта желаемого качества.
- Выбор соответствующего технологического процесса.
- Установление стратегии контроля выбранного технологического процесса [1].

В целях изучения лиофилизатов для приготовления растворов для инъекций выделили основные методологические приемы, с помощью которых следует проанализировать данные, полученные применительно к нашей ЛФ. Прежде всего это *критические*

**параметры качества** (КПК), являющиеся физическими, химическими, биологическими или микробиологическими свойствами или характеристиками, которые должны находиться в пределах соответствующих границ, диапазона или распределения, для обеспечения желаемого качества продукта. Критические параметры качества в технологии лиофилизации связаны с субстанцией препарата, наполнителями, крио- и лиопротекторами, растворителями, растворами для лиофилизации и готовой ЛФ. И из этого определения вытекает такой важный показатель, как **критический параметр процесса** (Critical Process Parameter) (КПП).

КПП – параметр процесса, изменчивость которого влияет на критический параметр качества, и поэтому должен подлежать контролю и мониторингу для того, чтобы гарантировать, что процесс приведет к получению желаемого качества [1]. В технологии лиофилизации к таким параметрам процесса относятся температура полки лиофильной сушки во время всех стадий лиофилизации, скорость охлаждения

и нагрева камеры во время заморозки и между стадиями процесса первичной и вторичной сушки, длительность процесса заморозки и сублимации, давление в камере, укупорка.

Соответственно, определяется и контролируется КПП с использованием инструментов, представленных в руководстве ICH Q9 «Управление рисками для качества» [2], а именно «Анализ опасности и критические контрольные точки (Hazard Analysis of Critical Control Points, HACCP)». В данном разделе основное внимание уделено понятию «критическая контрольная точка» (ККТ) и тому, как с помощью ККТ совершенствовать управление рисками.

ККТ – точка, в которой необходимо провести контроль для предупреждения или ликвидации опасности или уменьшить ее до допустимого уровня. На начальном этапе перечень потенциальных параметров, воздействующих на лиофилизацию (оценка рисков), может быть весьма обширным, но в процессе углубленного изучения процесса может быть сужен, что позволит оптимизировать технологический

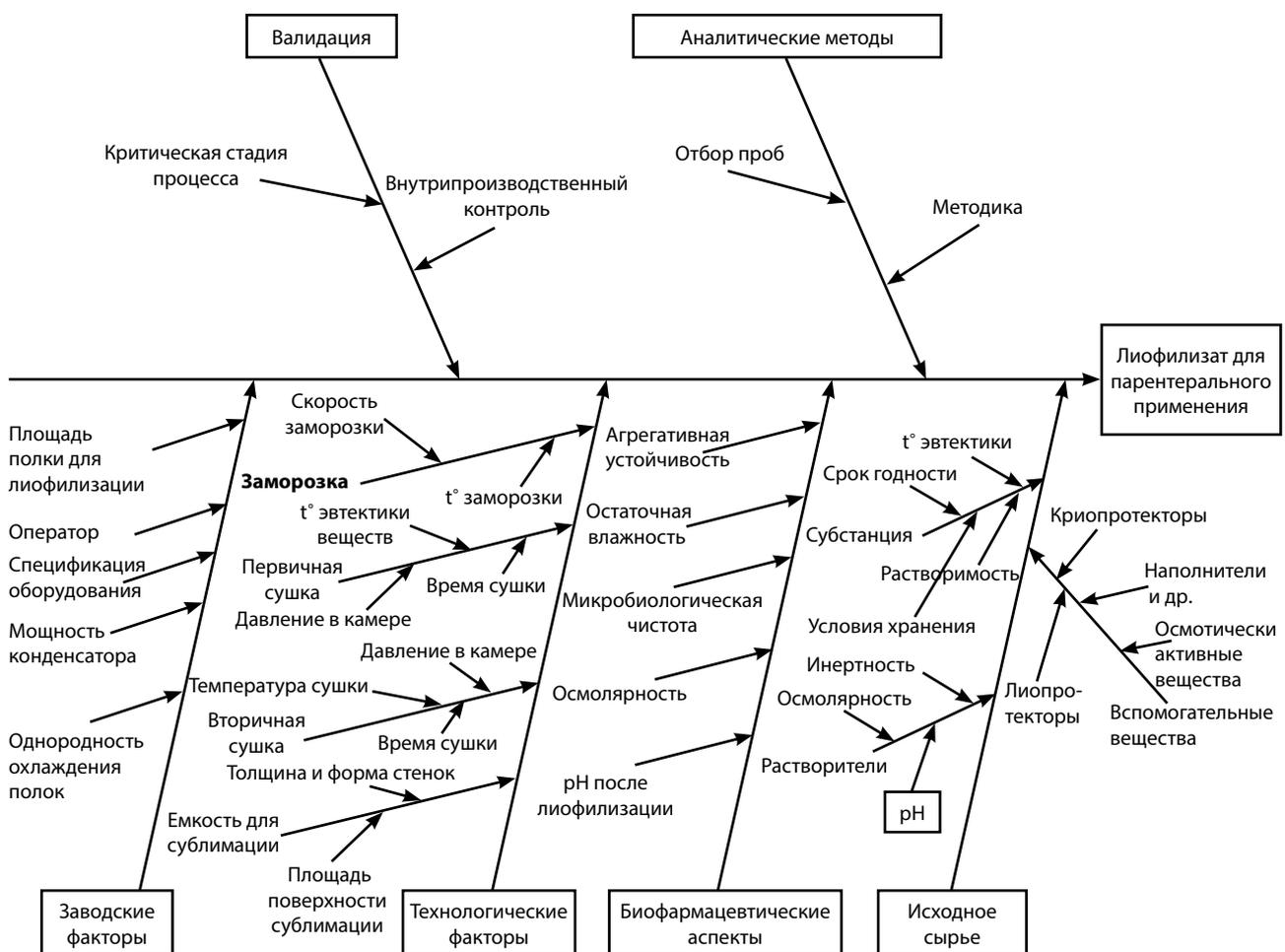


Рис. 2. Диаграмма Ишикавы получения лиофилизатов для парентерального применения

процесс производства лиофилизатов с высокой долей вероятности снижения рисков.

Одним из наиболее распространенных и простых методов анализа оценки рисков может служить диаграмма причин и следствий, так называемая диаграмма Ишикавы («рыбий скелет»). С помощью диаграммы Ишикавы можно оценить переменные, основываясь на вероятности, серьезности, и способности к обнаружению, используя анализ действия режима отказа (FMEA) или подобные инструменты, основанные на первоначальном знании и исходных экспериментальных данных.

Анализ диаграммы (рис. 2) наглядно показывает, что причинами возникновения возможных рисков производства лиофилизата для парентерального применения являются исходное сырье, технологические факторы, заводские и биофармацевтические факторы, а также аналитические методы и валидация процесса.

Основное влияние на качество готовой ЛФ в виде лиофилизата для парентерального применения оказывают 2 основных фактора: технологические факторы и вспомогательные вещества (ВВ). Эти 2 фактора взаимосвязаны и влияют друг на друга, в частности состав и количество ВВ в технологии лиофилизации влияют на выбор температурных режимов заморозки и сублимационной сушки. Также ВВ оказывают определяющее действие на возможность лиофилизации, на стабильность исходной субстанции и на биофармацевтический аспект.

В случае лиофилизатов для парентерального применения на биофармацевтический аспект основное влияние оказывает стабильность продукта, так как необходимая биодоступность обеспечивается парентеральной формой применения. В случае лиофилизации субстанции ГК-2 осуществлен подбор как криопротектора, так и лиопротектора и соотношения между ними и субстанцией. Леопротектор и криопротектор, действуя на разные звенья процесса (криопротектор на стадии замораживания и первичной сублимации, лиопротектор на стадии замораживания и вторичной сублимации), не только дополняют друг друга функционально, но и снижают степень негативного воздействия друг друга [3, 4]. Этому удалось добиться, подобрав вид и соотношение ВВ. При разработке лиофилизата ГК-2 сублимационная сушка ФС без ВВ оказалась неприемлемой, так как полученный лиофилизат не соответствовал показателям, указанным в ГФ XIII. Поэтому первоначально исследовали монокомпонентные составы ФС с крио- и лиопротекторами, но из-за температурных воздействий на ФС наблюдались непрозрачность, сильное изменение рН, и в том числе в некоторых случаях несоответствие лиофилизата по внешнему виду. При этом оптимальные характеристики показали модельные

составы, содержащие крио- и лиопротектор в определенных соотношениях, соответственно среднемолекулярные полиэтиленгликоли (1500, 4000, 600) и сахарозу в качестве лиопротектора. Оптимальные соотношения криопротектора к лиопротектору составили 20:80, 70:30, 80:20 и 90:10, поскольку при этих соотношениях достигается оптимальная макромолекулярная структура из-за добавления частично кристаллизующегося криопротектора, и при этом лиопротектор сахароза, взаимодействуя с гидрофильными группами ФС, приводила к дополнительной стабилизации пептидной молекулы ГК-2 во время вторичной сушки.

В процессе разработки готовой ЛФ, как уже было отмечено выше, необходимо ввести в качестве КПП скорость заморозки, температуру первичной сушки, длительность сублимации и другие факторы, которые влияют на агрегацию и деструкцию субстанции. Поэтому при разработке лиофилизата ГК-2 использовали «быстрый» (средняя скорость заморозки 575 °С/мин) и «медленный» (средняя скорость заморозки 0,383 °С/мин) режимы замораживания. Для определения наиболее оптимального состава устойчивого к температурным воздействиям, как представлено выше, только модельные составы с оптимальным соотношением крио- и лиопротектора соответствовали КПК. Первичную сублимацию проводили при температурных режимах на несколько градусов ниже эвтектических температур, определяемых на дифференциальном сканирующем калориметре (рис. 3). Например, состав ГК-2:ПЭГ 4000:сахароза с соотношением компонентов в мг 1:80:20 лиофилизировали при температуре минус 24 °С в связи с тем, что при сублимации выше эвтектической возникает явление «коллапс» (разрушение структуры лиофилизата).

А режим вторичной сушки подбирали, исходя из свойств ФС, ее температурной устойчивости (так как субстанция подвергается деструкции при температуре выше 10 °С), поэтому выбранная температура составляет  $8 \pm 2$  °С и соответственно время вторичной сушки 21 ч. В соответствии с представленными данными в качестве ККТ следует назвать такие стадии, как приготовление раствора, стерилизация фильтрованием, замораживание, первичная сушка, вторичная сушка и укупорка.

КПК, такие как внешний вид, прозрачность раствора, рН, остаточная влажность, микробиологическая чистота, демонстрируют взаимосвязь с КПП в отношении стабильности субстанции во время лиофилизации. Оценка этих показателей должна быть на всех этапах разработки, а не только в готовом продукте, поскольку это дает возможность узнать, на каком именно этапе происходят основные деструктивные процессы и какие факторы оказывают большее воздействие на субстанцию. Такие критические параметры качества, как

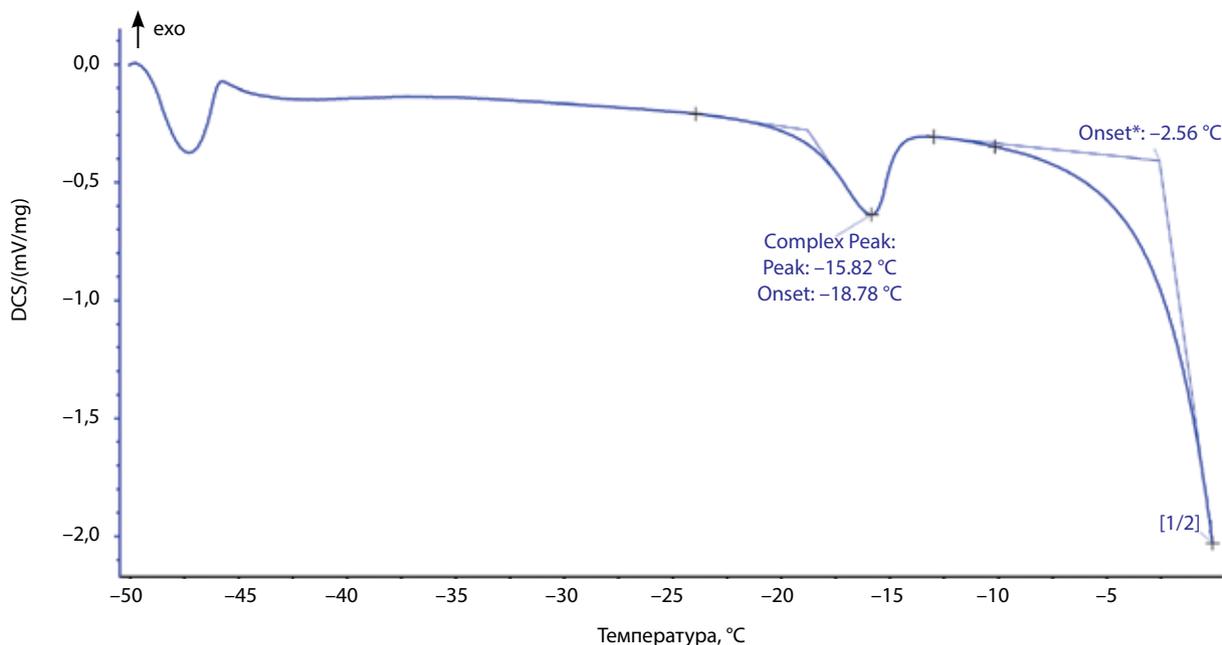


Рис. 3. Дифференциальная сканирующая калориметрия модельного состава ГК-2:сахароза:ПЭГ 4000 с соотношением компонентов, мг, 1:20:80

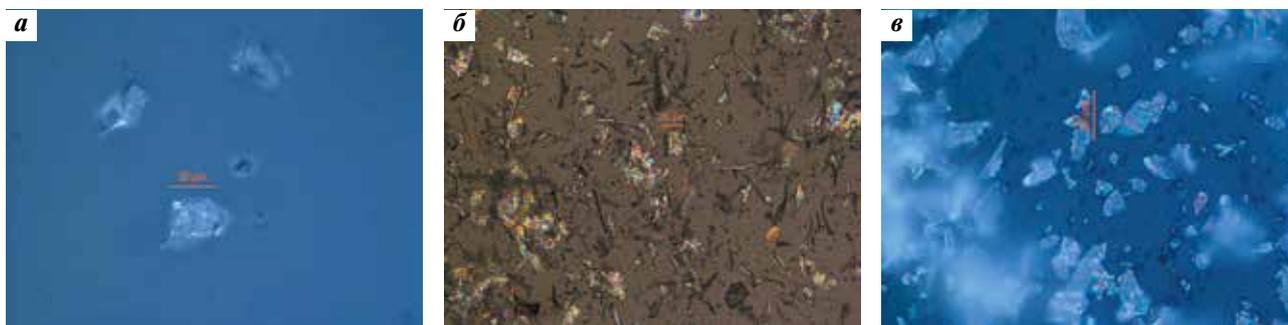
прозрачность и рН после лиофилизации, имеют критическое значение для лиофилизатов, так как они относятся к самым чувствительным признакам, по которым возможно оценить процессы, происходящие во время заморозки и сублимации. Поэтому подбор оптимального состава лиофилизата для инъекционного применения ГК-2 определялся, исходя из сравнительного анализа отобранных ранее соотношений и модельных составов по таким технологическим характеристикам, как время регидратации, изменение рН после лиофилизации и остаточная влажность. Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций на основе ГК-2 с модельным составом ГК-2:сахароза:ПЭГ 4000 показал соответствие ГФ XIII по таким параметрам, как прозрачность, а рН после лиофилизации не отличался существенно от рН до лиофилизации. Изменение рН после лиофилизации выше допустимых значений, так же как и мутность растворенного лиофилизата, говорит о деструктивных процессах, происходящих во время цикла лиофилизации.

Такие показатели, как остаточная влага, степень кристалличности, позволяют оценить стабильность лиофилизата при хранении. Остаточная влага в наиболее приемлемом составе с ГК-2 составляет 1,8 %, что гораздо ниже требуемых 5 %, однако позволяет уменьшить процессы, происходящие с субстанцией во время хранения. Степень кристалличности, во-первых, позволяет оценить критические процессы, которые происходят во время заморозки и первичной сушки. Во-вторых, благодаря этому параметру мы можем спрогнозировать, могут ли происходить во

время хранения процессы кристаллизации, уменьшающие сроки хранения и разрушающие субстанцию. Известно, что наиболее стабильны при хранении лекарственные средства, находящиеся в кристаллическом состоянии. Поэтому для модельных составов с субстанцией ГК-2 проведено исследование степени кристалличности путем проведения оптической микроскопии в поляризованном свете (рис. 4), в результате которого выявлено, что модельный состав имеет кристаллическую природу после лиофилизации.

Осмолярность раствора, приготовленного из лиофилизата, также является основным параметром, потому что она характеризует биофармацевтические аспекты. К важным параметрам относятся также рН, время регидратации, они применяются для обеспечения наиболее быстрого приготовления и должны соответствовать ГФ XIII. Однако для лиофилизатов для парентерального применения возможны как разработка лиофилизатов с изотоничными компонентами, так и регидратация лиофилизатов изотоничным раствором. В связи с низкой осмолярностью оптимизированного модельного состава лиофилизата ГК-2 предполагается использование изотоничного раствора. Среднее время регидратации оптимизированного модельного состава составляет 15,26 с, что дает возможность подготовить препарат к использованию с наименьшими затратами времени, поскольку время регидратации служит важным показателем для предполагаемого противоиного действия.

Стерильность и апиrogenность должны соблюдаться на всех этапах технологического процесса — от подготовки ВВ и оборудования до предупреждения



**Рис. 4.** Оптическая микроскопия в поляризованном свете при увеличении  $\times 50$ : а – фармацевтической субстанции ГК-2; б – лиофилизованной субстанции ГК-2; в – лиофилизованного модельного состава ГК-2:сахароза:ПЭГ 4000

контаминации в сушильной камере и во время укупорки [5, 6].

При изучении технологических свойств лиофилизата для приготовления инъекций на основе ГК-2 можно сделать вывод: лиофилизат обладает оптимальными технологическими и биофармацевтическими свойствами, что позволяет говорить об успешной фармацевтической разработке. При разработке технологии лиофилизации с учетом требований фармацевтической разработки (ICH Q8) была дана оценка ККТ, подразделяющимся на технологические и биофармацевтические факторы. Правильность соблюдения технологических режимов в ККТ определяют успешность процесса лиофилизации и получения продукта, соответствующего заданным параметрам.

Следующая важная стадия фармацевтической разработки – валидация технологического процесса. Это документальное подтверждение пригодности технологии для получения продукта надлежащего качества и надежности, т. е. постоянное воспроизведение процесса с заданными параметрами и продукта с заданным качеством. Она обязательна и описывается в соответствующих правилах GMP. Валидация в полной мере может быть проведена только в условиях промышленного масштабирования, однако на этапе фармацевтической разработки поставлена задача разработки валидированного и надежного процесса. На стадии фармацевтической разработки во время регистрации продукта фиксируются показатели качества продукта и важнейшие параметры процесса, которые не должны значительно изменяться на последующих этапах жизненного цикла ЛП. Эти показатели качества совместно с параметрами производства формируют необходимый объем информации в регистрационном досье, характеризующий свойства данного продукта для доказательства надежности процесса [7].

Для технологического обеспечения лиофилизации первостепенное значение имеет подготовка воды для инъекций и воздуха асептического блока, в ко-

тором происходит подготовка раствора для дальнейшей лиофилизации, поскольку растворы для лиофилизации не могут быть простерилизованы традиционными методами (автоклавированием или сухожаровой стерилизацией) в конечном продукте ввиду термочувствительности ФС ГК-2. Для стерилизации раствора ГК-2 подходит только фильтрация через фильтр 0,22 мкм, и предъявляются повышенные требования к подготовке воды для инъекций. В то же время подготовка очищенного воздуха является неотъемлемой частью производства лиофилизатов ГК-2, поскольку перед загрузкой на полки и лиофилизацией резиновые пробки для лиофилизации находятся в полуоткрытом состоянии для обеспечения доступа вакуума и в дальнейшем в процессе массообменных процессов во время сублимации и вторичного досушивания. Поэтому к важным ККТ относится чистота воздуха перед, во время установки на полки лиофилизатов и после завершения цикла лиофилизации, т. е. во время окончательной укупорки.

Конструкционные особенности лиофильной сушилки обеспечивают равномерное распределение охлаждения, надежное образование вакуума, процессы массо- и теплообмена, а также укупорку флаконов в инертной среде, чтобы в дальнейшем в условиях заводского производства лиофилизированный продукт обеспечивал все необходимые параметры качества. Кроме того, с целью получения стерильных ЛФ конструкторы избавляют систему розлива приготовленного и профилированного раствора от «мертвых зон», в которых продукт может застаиваться и вызывать контаминацию, а также соблюдается строго установленный режим «чистки» оборудования и ведется постоянный учет возможных загрязнений. В результате проведенного исследования нами предложена технологическая схема производства лиофилизата для приготовления раствора для инъекций ГК-2 (рис. 5).

Комплексный анализ технологической схемы производства и диаграммы Ишикавы показал, что наибольший риск может наблюдаться на стадиях

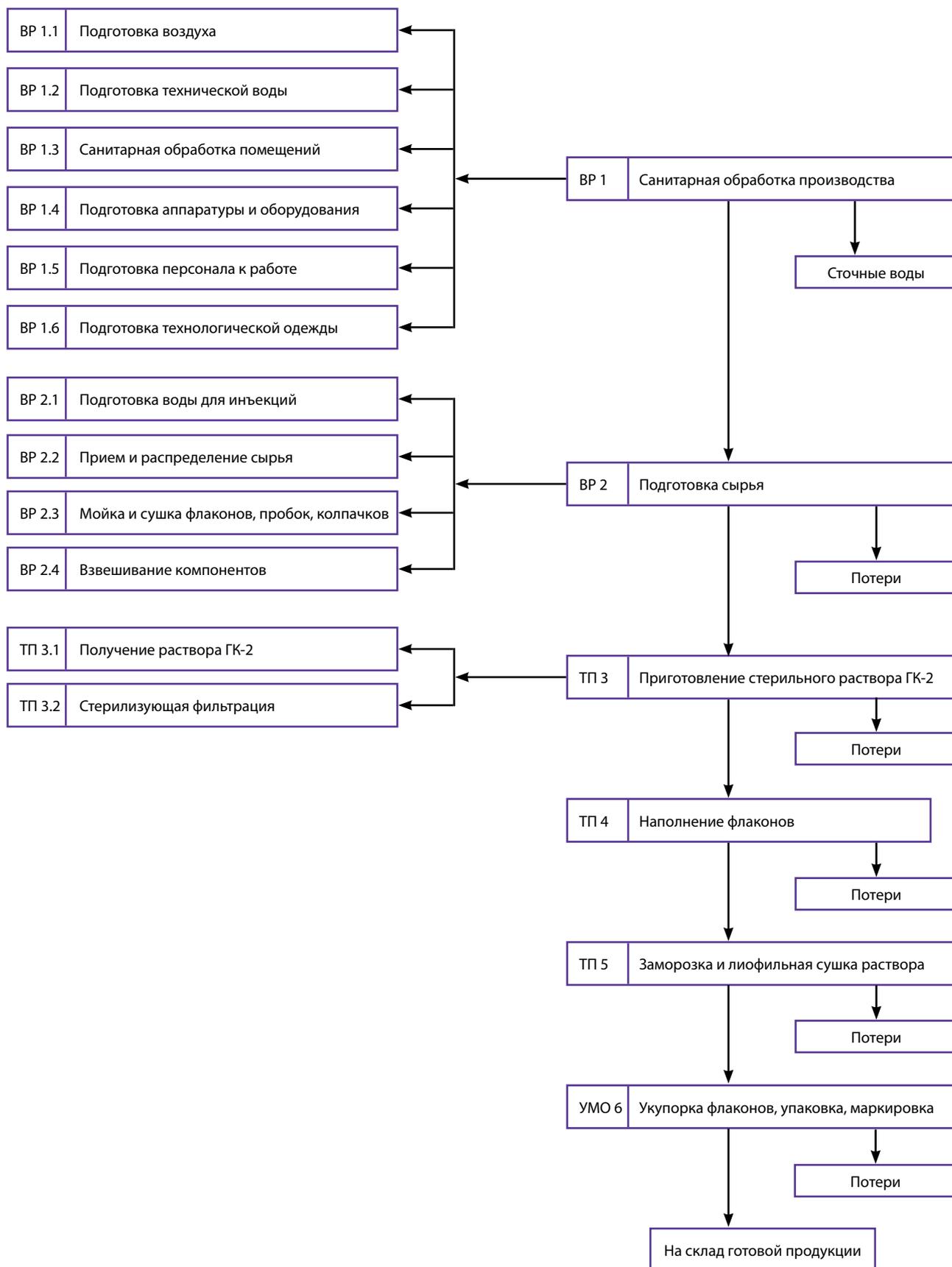


Рис. 5. Технологическая схема производства лиофилизатов для парентерального применения на основе ГК-2

Контрольные точки производства лиофилизатов для приготовления растворов для инъекций ГК-2

Контрольные точки производства	Стадия производства				
	Приготовление раствора и фильтрация	Замораживание раствора	Первичная сушка лиофилизата	Вторичная сушка лиофилизата	Укупорка
Контроль температуры	+	+	+	+	+
Количество компонентов	+	–	–	–	–
Контроль давления	–	–	+	+	+
Продолжительность производственных стадий	+	+	+	+	–
Количественный анализ компонентов	–	–	–	–	+
Микробиологическая чистота и бактериальные эндотоксины	+	–	–	–	+
	Момент либо повод для документирования				

приготовления раствора и фильтрации, замораживания раствора, первичной сушки лиофилизата, вторичной сушки лиофилизата, а также укупорки флаконов. Для определения контрольных точек производства в оценке качества лиофилизата для приготовления раствора для инъекций ГК-2 нами предложен ряд критериев (см. таблицу).

### Заключение

Проведены исследования по разработке технологии получения лиофилизата для приготовления раствора для инъекций ГК-2 по методам и с учетом требований, изложенных в «Руководстве по разработке и производству ЛП (фармацевтическая разработка)» ЕврАзЭС, ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для ка-

чества». Были разработаны диаграмма Ишикавы и технологическая схема производства лиофилизатов для приготовления растворов для инъекций на основе ГК-2. Комплексный анализ разработанной диаграммы и технологической схемы производства дает возможность выделить КПК, ККТ, позволяющие нам минимизировать возникновение возможных рисков производства лиофилизатов.

По результатам исследований технологических и биофармацевтических факторов разработанный лиофилизат для приготовления инъекций на основе ГК-2 показал оптимальные технологические и биофармацевтические свойства, что позволяет сделать вывод о пригодности состава и технологии для дальнейшего исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ICH Q8. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Geneva, 2005. 28 p.
2. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Topic Q9: Quality Risk Management, ICH. Geneva, Switzerland, 2005. 30 p.
3. Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В., Марахова А. И. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации пептидов и белков. Фармация 2017;66(1):14–8. [Blynskaya E. V., Tishkov S. V., Alekseev K. V., Marakhova A. I. Auxiliary substances in the technology of lyophilization of peptides and proteins. Farmatsya = Pharmacy 2017;66(1):14–8. (In Russ.)].
4. Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В. Технологические подходы к совершенствованию процесса лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов. Российский биотерапевтический журнал 2017;16(1):6–11. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-6-11. [Blynskaya E. V., Tishkov S. V., Alekseev K. V. Technological approaches to improving the process of lyophilization of protein and peptide drugs. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2017;16(1):6–11. (In Russ.)].
5. Гулякин И. Д., Хашем Али, Николаева Л. Л. и др. Разработка новой технологии получения лекарственной формы для внутривенного введения производного индокарбазола ЛХС-1208. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(2):55–60. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-2-55-60. [Gulyakin I. D., Hashem Ali, Nikolaeva L. L. et al. Development of a new technology for the preparation

of a dosage form for the intravenous administration of an indole carbazole derivative, LHS-1208. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2016;15(2):55–60. (In Russ.).

6. Ланцова А.В., Котова Е.А., Санарова Е.В. и др. Разработка лио-

филизированной липосомальной лекарственной формы цифелина. Российский биотерапевтический журнал 2012;14(2):79–84.

DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-5-39-42. [Lantsova A.V., Kotova E.A., Sanarova E.V. et al. Development of a lyophilized liposomal drug form

of cipheline. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2015;14(2):79–84. (In Russ.).

7. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q (R1). Quality Overall Summary of Module 3: Quality. London, 2003. 23 p.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

С.В. Тишков/S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.