

УДК 615.454.122:004.413.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.24.22.006>

## ОЦЕНКА РИСКОВ В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ

**Р.А. Фахриев**, аспирант, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, [fakhriev@tatpharm.ru](mailto:fakhriev@tatpharm.ru)

**А.Н. Анисимов**, канд. техн. наук, заместитель генерального директора АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, [anisimov@tatpharm.ru](mailto:anisimov@tatpharm.ru)

**С.Н. Егорова**, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, [Svetlana.egorova@kazangmu.ru](mailto:Svetlana.egorova@kazangmu.ru)

Приведены результаты анализа рисков для качества офтальмологического геля, обусловленных составом фармацевтической композиции. В исследовании использован метод предварительного анализа факторов опасности (РНА). Определены и охарактеризованы виды рисков: фармакотерапевтические, токсикологические, фармацевтические, микробиологические, эргономические. Для оценки риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства лекарственного препарата сформулированы критерии вероятности воздействия опасности и тяжести последствий воздействия опасности. Установлены показатели качества офтальмологического геля, выход за пределы которых вызывает риски низкого (прозрачность), среднего (осмоляльность, вязкость) и высокого (рН, механические включения, размер частиц, металлические частицы, стерильность) уровня опасности. Охарактеризованы последствия риска при нарушении рекомендуемых норм.

**Ключевые слова:** офтальмологический гель, анализ рисков

Офтальмологические гели предназначены для нанесения на конъюнктиву, веки и роговицу глаза [1] и являются перспективной лекарствен-

ной формой (ЛФ) вследствие простоты применения и обеспечения пролонгированного действия лекарственного препарата (ЛП), а также вследствие прозрачной текстуры, не ограничивающей видимость (в отличие от других мягких ЛФ). Основа офтальмологического геля, составляющая в большинстве рецептов более 99% массы ЛП, должна обеспечивать биоадгезию, фармакотерапевтическую эффективность и стабильность ЛП, быть безопасной (не раздражать ткани глаза), совместимой с активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) и материалом первичной упаковки, экономически доступной, а также иметь необходимые потребительские свойства в отношении прозрачности, комфортности ощущений при использовании ЛП, удобства дозирования и хранения. В идеале с позиций биофармации основа офтальмологического геля должна восстанавливать состояние тканей глаза, т. е. обладать собственным репаративным и (при необходимости) противовоспалительным действием. При фармацевтической разработке ЛП следует проводить анализ рисков для качества, оценивая вероятность и тяжесть опасностей, в т. ч. обусловленных составом композиции ЛП [2].

**Целью** исследования явился анализ рисков для качества офтальмологического геля, обусловленных составом композиции ЛП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ рисков проводили методом предварительного анализа факторов опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA), основанным на «применении накопленного опыта или знаний по опасностям и (или) несоответствиям с целью выявления других факторов опасности, которые могут быть причиной вреда, а также с целью оценки их вероятности для рассматриваемой продукции» [3].

Исследование включало: идентификацию групп опасностей, определение критических параметров качества согласно ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы» [1] и данных научной литературы, качественную оценку возможных последствий и классификацию их тяжести.

Значения рисков рассчитывали по формуле:

$$R = P \times S,$$

где R – риск, баллы; P – вероятность возникновения опасности, баллы; S – серьезность последствий воздействия опасности, баллы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Посредством логического анализа были выделены виды рисков при фармацевтической разработке офтальмологического геля, обусловленные составом композиции:

- фармакотерапевтические (снижение эффективности ЛП) (ФЛ),

- токсикологические (местные токсические эффекты) (Т),
- фармацевтические (физико-химическая и химическая несовместимость ингредиентов и нестабильность композиции, ухудшение технологических свойств) (ФЦ),
- микробиологические (микробная обсемененность композиции в процессе производства, хранения и использования) (М),
- эргономические (неудобство и дискомфорт при использовании) (Э).

Кроме вышеперечисленных, при выборе состава вспомогательных веществ (ВВ) следует предусмотреть экономические риски, обусловленные недоступностью или неконкурентно высокой стоимостью ингредиентов на динамично изменяющемся фармацевтическом рынке, однако, как правило, данный вид рисков рассматривается не в рамках PHA, а на последующих этапах создания композиции.

Для теоретической оценки риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства ЛП сформулированы критерии вероятности воздействия опасности P (табл. 1) и тяжести последствий воздействия опасности S (табл. 2).

Следует отметить, что фармакологические, токсикологические, фармацевтические и микробиологические риски могут приводить к последствиям различной степени тяжести: критическим – не обеспечивать фармацевтическое качество при производстве, но способным корректироваться изменением состава ВВ и (или) технологии, или

Таблица 1

### ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПАСНОСТИ

Значение P, баллы	Вероятность	Описание
1	Умеренная	Маловероятно, но опасность может возникнуть
2	Значительная	Вероятность возникновения опасности высокая
3	Очень высокая	Опасность неизбежна

Таблица 2

### КЛАССИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПАСНОСТИ

Значение S, баллы	Последствия воздействия опасности	Описание последствия опасности для производства и (или) потребителей	Виды рисков
1	Умеренные	Свойства ЛП ухудшаются, но не создают угрозы здоровью потребителей и (или) производству ЛП	Т, Э
2	Критические	Свойства ЛП не обеспечивают фармацевтическое качество при производстве	ФЛ, Т, ФЦ, М
3	Катастрофические	Свойства ЛП создают угрозу здоровью потребителей и приводят к отказу в регистрации ЛП	ФЛ, Т, ФЦ, М

к катастрофическим – создающим угрозу здоровью потребителей.

При рассчитанных значениях R: 1 балл – уровень риска считали низким, от 2 до 4 баллов – средним, от 6 до 9 баллов – высоким.

Результаты оценки рисков для качества и тяжести последствий изменения параметров качества офтальмологического геля представлены в табл. 3.

**Прозрачность** офтальмологических гелей необходима для выполнения глазом оптической функции. Прозрачная текстура, не ограничивающая видимость, необходима гелям, применяющимся длительно, например, для увлажнения при синдроме сухого глаза, или же при хронических заболеваниях (глаукома). Для офтальмологических гелей, назначаемых на курс лечения (противовирусных, антимикробных, противовоспалительных и др.) прозрачность является желательным, но не критическим потребительским свойством. Прозрачность обеспечивается прежде всего выбором полимера-гелеобразователя и его концентрацией.

**Осмоляльность** характеризует осмотическое давление, создаваемое гелем. Данный критерий не регламентирован для офтальмологических гелей, однако при фармацевтической разработке целесообразно учитывать рекомендуемый ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные

лекарственные формы» показатель для глазных капель – в пределах осмоляльности 0,6–2,0% раствора натрия хлорида [1], а также осмоляльность слезной жидкости (300–310 мОсм/л) [4]. Значительные отклонения от этого диапазона, особенно в сторону превышения, вызывают как дискомфорт (жжение, болевые ощущения), так и местнораздражающее действие. В настоящее время для обеспечения осмоляльности офтальмологических гелей наиболее часто используется сорбитол [5].

Значение **pH** офтальмологических гелей должно быть близко к pH слезной жидкости 7,4 (3,5–8,5) [1]; за пределами этого диапазона пациент ощущает боль, жжение и дискомфорт. Регуляторы pH, в том числе буферные системы, могут дополнительно выполнять фармацевтико-технологическую функцию стабилизаторов, предотвращающих гидролиз АФИ в геле. В то же время следует учитывать возможность их химического и физико-химического взаимодействия с компонентами слезной жидкости и ЛП и, как следствие, изменение растворимости и стабильности АФИ.

**Вязкость** офтальмологических гелей обеспечивает удобство дозирования, длительность контакта с поверхностью глаза и пролонгированное действие ЛП. Вязкость является фактором риска в фармацевтико-технологическом аспекте – на стадиях перемешивания,

### ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА И ТЯЖЕСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ

Критический параметр качества	Нормы качества	P	S	R	Вид риска	Последствия риска при нарушении рекомендуемых норм
Прозрачность	Прозрачный	1	1	1	Э	Ухудшение потребительских свойств
Осмоляльность	В пределах осмоляльности 0,6–2,0% раствора натрия хлорида [1] 300–310 мОсм/л [4]	1	2	2	Э, Т	Болевые ощущения, местнораздражающее действие
pH	3,5–8,5 [1]	2	3	6	Э, Т, ФЦ	Болевые ощущения, местнораздражающее действие, изменение растворимости и стабильности компонентов геля
Вязкость	Динамическая вязкость при 37°C: от 0,17 до 1,12 Па·с при 30 с <sup>-1</sup> и от 0,045 до 0,25 Па·с при 1000 с <sup>-1</sup> [7]	2	2	4	ФЦ, Э	Затруднения при технологическом процессе (перемешивание, перекачивание по трубам, фасовка и дозирование), ухудшение биоадгезии и потребительских свойств
Механические включения	Не допускаются [1], [8]	2	3	6	ФЛ, Т, ФЦ, Э	Травма тканей глаза, болевые ощущения, местнораздражающее действие, ухудшение биодоступности, эффективности и реологических свойств
Размер частиц	Для каждого образца, содержащего 10 мкг твердого АФИ, должно быть не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм и из них не более 2 частиц с максимальным размером более 50 мкм, не допускается наличия частиц с максимальным размером более 90 мкм [1]					
Металлические частицы (при упаковке в металлические тубы)	В 10 тубах общее число металлических частиц, любой размер которых составляет 50 мкм и более, не превышает 150 во всех 30 тубах, и если не более чем в 3 тубах содержится более 8 частиц указанной величины (в каждой из туб) [1]					
Стерильность	Обязательна [1]	2	3	6	М, ФЛ, Т, ФЦ	Инфицирование, раздражение глаза, нарушение стабильности геля

перекачивания по трубам, фасовки, а также в фармакотерапевтическом и эргономическом отношении – излишняя вязкость при моргании глаз может вызвать затуманивание зрения и ощущение дискомфорта [6]. Рекомендуются следующие показатели динамической вязкости при температурах хранения и применения офтальмологических гелей: 0,5–3,5 Па·с при 30 с<sup>-1</sup> и 0,11–0,64 Па·с при 300 с<sup>-1</sup> (при температуре 25°C), 0,17–1,12 Па·с при 30 с<sup>-1</sup> и 0,045–0,25 Па·с при 1000 с<sup>-1</sup> (при температуре 37°C) [7]. Оптимальная вязкость достигается выбором полимера соответствующей природы и концентрации, однако следует учитывать риск изменения вязкости геля при введении регуляторов рН, а также риск химического и физико-химического взаимодействия полимера с другими ингредиентами ЛП.

**Механические включения** недопустимы в офтальмологических гелях [1], поскольку травмируют ткани глаза, вызывают болевые ощущения и местнораздражающее действие [8]. Источниками механических включений могут быть сырье, упаковка (внутренняя поверхность), технологическое оборудование, окружающая среда. Мероприятия по предотвращению риска попадания механических частиц в ЛФ должны быть предусмотрены при организации технологического процесса.

**Размер частиц**, а также **металлические частицы** (при упаковке в металлические тубы) являются критическими параметрами качества офтальмологических гелей [1]. Твердые частицы вызывают раздражение и травмируют ткани глаза. Размер частиц АФИ, вводимых в гели по суспензионному типу, определяет их скорость растворения, соответственно, биодоступность и эффективность ЛП. Кроме того, твердые частицы влияют на реологические свойства гелей в процессе производства, упаковки и при использовании [6].

**Стерильность** является обязательным требованием для офтальмологических гелей [1]; микробная контаминация может при-

вести к осложнениям при использовании ЛП, а также вызвать изменение свойств фармацевтической субстанции и показателей качества ЛП. Особенно важно обеспечение стерильности в многодозовых упаковках – тубах или капельницах, для которых необходимо на этапе фармацевтической разработки экспериментально обосновать два показателя срока годности: до вскрытия герметичной первичной упаковки и после вскрытия. Если АФИ не обладает антимикробным действием, достаточным для обеспечения стерильности ЛП в многодозовой упаковке при использовании, то в состав офтальмологического геля вводят **консерванты**, количественное содержание которых зависит от их природы. Необходимо обосновать содержание консервантов в геле, поскольку высокая концентрация может вызвать токсический эффект, а низкая – не окажет антимикробного действия, а также предусмотреть совместимость консервантов с компонентами геля и их стабильность в ЛП в течение срока годности.

В отношении всех факторов риска (осмолальность, рН, излишняя вязкость, частицы, консерванты), вызывающих местнораздражающее действие геля на глаз, следует отметить общее последствие воздействия – вызываемую ими защитную реакцию глаза в виде мигания и слезотечения, направленную на «смывание» инородного тела, что приводит к растворению офтальмологического геля, уменьшению концентрации АФИ и ослаблению пролонгированного эффекта ЛП [9].

## ВЫВОДЫ

1. Методом предварительного анализа факторов опасности проведен анализ рисков для качества офтальмологического геля, обусловленных составом композиции ЛП.

2. Определены и охарактеризованы виды рисков: фармакотерапевтические, токсиколо-

гические, фармацевтические, микробиологические, эргономические.

3. Для оценки риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства ЛП сформулированы критерии вероятности воздействия опасности и тяжести последствий воздействия опасности.

4. Установлены показатели качества офтальмологического геля, выход за пределы которых вызывает риски низкого (прозрачность), среднего (осмоляльность, вязкость) и высокого (рН, механические включения, размер частиц, металлические частицы, стерильность) уровня опасности. Охарактеризованы последствия риска при нарушении рекомендуемых норм.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ОФС.1.4.1.0003.15 Глазные лекарственные формы [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmascopeia.ru/ofs-1-4-1-0003-15-glaznye-lekarstvennye-formy/>.
2. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH «Фармацевтическая разработка» Q8 (r2) [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3614/>.
3. Руководство ICH Q9 по анализу рисков [Электронный ресурс]. – URL: <https://invar-project.ru/documents/chast-iii/2-ich-q9/#19>.
4. Егоров А.Е. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении синдрома «сухого глаза» // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – №4. – С. 224–226.
5. Домнина Ю.М., Кедик С.А., Суслов В.В., Шняк Е.А. // Разработка состава и изучение характеристик офтальмологических гелей на основе карбомеров асупол 974Р и Cadrol 980 // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 48–50.
6. Bao Q., Burgess D.J. Perspectives on Physico-chemical and In Vitro Profiling of Ophthalmic Ointments // Pharm. Res. – 2018. – №12. – P. 234. DOI: 10.1007/s11095-018-2513-3.
7. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Лапик И.В., Кречетов С.П. Современные аспекты создания глазных лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4. – С. 64–70.
8. Олефир Ю.В., Боковикова Т.Н., Стронова Л.А., Герникова Е.П., Митькина Л.И., Манаева С.А., Пурим Ю.Б., Пичугин А.В. Определение видимых механических включений в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах // Ведомости Научного центра экспертизы лекарственных средств медицинского применения. – 2016. – №1. – С. 37–40.
9. Awwad S., Mohamed Ahmed A.H. A., Sharma G., Heng J.S., Khaw P.T., Brocchini S., Lockwood A. Principles of pharmacology in the eye // Br.J. Pharmacol. – 2017. – 174(23). – P. 4205–4223. DOI: 10.1111/bph.14024.

## RISK ASSESSMENT IN RELATION TO QUALITY INDICATORS AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF OPHTHALMIC GEL

**R.A. Fakhriev<sup>1</sup>, A.N. Anisimov<sup>2</sup>, S.N. Egorova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> JSC «Tatchempharmpreparaty», Kazan, Russia

*The results of the analysis of risks to the quality of ophthalmic gel caused by the compound of the pharmaceutical composition are presented. The study used the method of preliminary analysis of hazard*

*factors (PHA). The types of risks are identified and characterized: pharmacotherapeutic, toxicological, pharmaceutical, microbiological, ergonomic. To assess the risk in relation to the effectiveness, safety, quality and production of a medicinal product, criteria for the probability of exposure to danger and the severity of the consequences of exposure to danger are formulated. The quality indicators of ophthalmic gel have been established, going beyond which causes risks of low (transparency), medium (osmolality, viscosity) and high (pH, mechanical inclusions, particle size, metal particles, sterility) hazard levels. The consequences of risk in violation of recommended norms are characterized.*

**Keywords:** ophthalmic gel, risk analysis