

УДК 615.453.62:005.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.27.14.005>

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, зам. директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Svetlana.egorova@kazangtmu.ru

И.В. Булыгина, провизор, ira1446@yandex.ru

Н.Н. Умарова, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, nailyaumarova@yandex.ru

Н.В. Воробьева, канд. фарм. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, vorobieva_nv@kazangtmu.ru

В исследовании представлены данные по анализу факторов риска на этапе фармацевтической разработки воспроизведенного лекарственного препарата «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг». В работе использован метод предварительного анализа факторов опасности – Preliminary Hazard Analysis, рекомендованный Руководством ICH Q9 по анализу рисков. Предложены направления исследований по разработке состава и технологии таблеток тиоктовой кислоты в высокой дозировке. Определены критические параметры качества таблеток тиоктовой кислоты: типоразмеры и внешний вид таблетки, количественное содержание активной фармацевтической субстанции, растворение и противопоказания к применению. Рискообразующими факторами являются: высокое содержание тиоктовой кислоты в таблетках, плохое сыпучесть и растворимость, низкая температура плавления фармацевтической субстанции тиоктовой кислоты, неустойчивость тиоктовой кислоты к воздействию влаги и света, химическая

несовместимость со вспомогательными веществами, технологические процессы при получении таблеток. Выявлены виды рисков: фармакотерапевтические (непосредственно влияющие на эффективность и безопасность ЛП), фармацевтико-технологические (в отношении ингредиентов лекарственной формы и технологического процесса) и экономические (в аспекте потребительских свойств ЛП). Установлено, что наиболее высокий уровень риска связан с показателями качества таблеток тиоктовой кислоты «растворение» и «количественное содержание», непосредственно влияющими на эффективность ЛП, однако влияние всех рискообразующих факторов должно быть учтено при фармацевтической разработке.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, анализ риска, тиоктовая кислота, таблетки, качество

Тиоктовая (α -липоевая) кислота – лекарственное средство, широко применяющееся

в лечении диабетической и алкогольной нейропатии, оказывающее гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и др. действие. Тиоктовая кислота относится к фармакотерапевтической группе «Метаболические средства» [1]. Лекарственные формы тиоктовой кислоты (инъекционные растворы, таблетки, капсулы) включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЛП) [2], что свидетельствует о важной роли данного лекарственного средства в отечественном здравоохранении. Одной из наиболее востребованных лекарственных форм тиоктовой кислоты являются таблетки с дозированной активной фармацевтической субстанции 600 мг [3]. Фармацевтическая разработка и внедрение в производство воспроизведенного ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» является актуальной задачей фармацевтической промышленности.

Несмотря на доступность информации в отношении состава таблеток тиоктовой кислоты, а также наличие публикаций в научной и патентной литературе о способах производства данного ЛП, фармацевтическая разработка, предшествующая промышленному производству, должна включать комплекс научных исследований по выбору состава композиции и технологии получения ЛП на конкретном технологическом оборудовании. Научный ориентированный подход к выбору состава и технологии получения ЛП на этапе фармацевтической разработки позволит сократить объем и продолжительность исследований, обеспечить качество и эффективность производства таблетированной ЛФ тиоктовой кислоты.

Целью исследования явилось проведение оценки рисков на этапе фармацевтической разработки ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании рисков был использован метод предварительного анализа факторов опасности – РНА (Preliminary Hazard Analysis), рекомендованный Руководством ICH Q9 по анализу рисков [4]. РНА используется на начальных стадиях фармацевтической разработки и основан 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» [4].

Исследование состояло из следующих этапов:

- анализ литературных данных о потенциальных проблемах и опасностях, связанных с рисками в отношении производства и качества таблеток тиоктовой кислоты 600 мг,
- определение критических параметров качества согласно Государственной фармакопее Российской Федерации и данным научной литературы,
- логический анализ возможных последствий выявленных рисков и их классификация по степени тяжести,
- определение способов уменьшения или устранения риска.

Количественную оценку рисков рассчитывали по формуле [6–7]:

$$R = P \times S,$$

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с требованиями ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [8], оценка

Таблица 1

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПАСНОСТИ

Значение Р, баллы	Вероятность	Описание
1	Умеренная	Возникновение опасности маловероятно
2	Значительная	Вероятность возникновения опасности высокая
3	Очень высокая	Опасность неизбежна

рисков необходима для выявления взаимосвязи между показателями качества сырья (фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ), материалов упаковки и параметров технологического процесса с критическими показателями качества ЛП.

Для выявления потенциальных проблем и опасностей при выборе состава и обосновании технологии производства таблеток тиаковой кислоты в дозировке 600 мг был проведен анализ научной, патентной литературы [9] и данных о составе ЛП, представленных в инструкциях по медицинскому применению ЛП. Методом логического анализа литературных данных проведена классификация рисков по следующим видам:

- фармакотерапевтические (влияющие на биологическую доступность, эффективность и безопасность ЛП) (Ф),
- фармацевтико-технологические (влияющие на технологические свойства сырья, промежуточных продуктов и готового ЛП и стабильность ЛП при хранении) (Ф/Тех),
- экономические (потребительские характеристики ЛФ) (Э).

Для количественной оценки величины риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства таблеток тиаковой кислоты в дозировке 600 мг методом логического анализа были сформулированы критерии вероятности возникновения опасности Р (табл. 1) и тяжести последствий

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПАСНОСТИ

Значение S, баллы	Последствия воздействия опасности	Описание последствий опасности для производства и (или) потребителей	Виды рисков
2	Умеренные	Свойства промежуточных продуктов производства и (или) ЛП ухудшаются, но не приводят к нарушению показателей качества ЛП и (или) технологического процесса и не снижают эффективность ЛП	Ф/Тех, Э
4	Критические	Свойства промежуточных продуктов производства и (или) ЛП не обеспечивают стабильность показателей качества и (или) технологического процесса производства ЛП, но не снижают эффективность ЛП	Ф/Тех
6	Катастрофические	Свойства ЛП снижают эффективность ЛП и создают угрозу здоровью потребителей	Ф, Ф/Тех

воздействия опасности S (табл. 2) [10] и предложена их оценка в баллах.

Уровень риска определяли в соответствии с рассчитанными значениями R: 2 балла – низкий, от 4 до 8 баллов – средний, от 12 до 18 баллов – высокий.

Матрица оценки рисков [11,12] представлена в табл. 3.

Реестр рисков, содержащий результаты оценки рисков для критических параметров качества и тяжести последствий воздействия опасностей на этапе фармацевтической разработки воспроизведенного ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг», представлен в табл. 4.

Типоразмеры таблетки. Особенности выбора состава и технологии ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» связаны прежде всего с высоким содержанием фармацевтической субстанции в таблетках, что обуславливает значительные геометрические размеры таблетки. Наиболее широко на фармацевтическом рынке представлены таблетки диаметром 4–12 мм, обеспечивающие необходимое потребительское свойство при пероральном приеме – удобство проглатывания [13]. Для некоторых видов таблеток возможна разработка ЛФ диаметром до 25 мм [14] и более (брикеты), например, предназначенных для рассасывания в полости рта, жевательных, вагинальных. На таблетки диаметром более 9 мм необходимо нанесение разделительной риски, позволяющей разломить таблетку для удобства приема [14],

однако нанесение риски на таблетки, покрытые оболочкой, не представляется возможным. Таким образом, при фармацевтической разработке ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» следует использовать минимальное количество вспомогательных веществ, чтобы обеспечить удобство применения ЛФ. Риск в данном случае приемлем.

В то же время фармацевтическая субстанция тиоктовой кислоты характеризуется плохими показателями сыпучести. Это затрудняет таблетирование и обуславливает необходимость использования значительного количества скользящих и смазывающих вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть, но вызывающих увеличение массы и размеров таблетки. Риск приемлем только при условии разработки предупреждающих мероприятий. Для уменьшения риска целесообразно экспериментально обосновать выбор субстанции тиоктовой кислоты оптимального гранулометрического состава, а также проводить влажную грануляцию таблетлируемой массы.

Описание (внешний вид таблетки). Фармацевтическая субстанция тиоктовой кислоты имеет низкую температуру плавления – от 58,5°C до 62°C [15,16]. Это приводит к локальному перегреву, плавлению таблетлируемой массы и налипанию ее на пуансоны [17]. При использовании влажной грануляции в технологии получения таблеток велика опасность спекания гранулята в процессе

Таблица 3

МАТРИЦА ОЦЕНКИ РИСКОВ

Вероятность Риска, баллы	Последствия воздействия опасности, баллы		
	Умеренные (2)	Критические (4)	Катастрофические (6)
Умеренная (1)	2	4	6
Значительная (2)	4	8	12
Очень высокая (3)	6	12	18

**ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ
ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛП «ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ,
ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 600 МГ»**

Критический параметр качества	Рискообразующие факторы	P, баллы	S, баллы	R, баллы	Последствия риска	Вид риска
Типоразмеры таблетки	Высокое содержание тиюктовой кислоты в таблетках	1	2	2	Ухудшение потребительских свойств	Э
	Плохая сыпучесть субстанции тиюктовой кислоты	2	4	8	Затруднение таблетирования. Ухудшение потребительских свойств	Ф/Тех, Э
Описание (внешний вид таблетки)	Низкая температура плавления тиюктовой кислоты	2	4	8	Дефекты поверхности таблеток	Ф/Тех, Э
Количественное содержание	Неустойчивость тиюктовой кислоты к воздействию влаги и света	3	6	18	Уменьшение количественного содержания тиюктовой кислоты в таблетках	Ф, Ф/Тех,
	Химическая несовместимость со вспомогательными веществами	2	6	12		
Растворение	Плохая растворимость фармацевтической субстанции, состав вспомогательных веществ, технологические процессы	3	6	18	Снижение фармацевтической доступности ЛП	Ф
Противопоказания	Использование сахаров в качестве вспомогательных веществ	1	6	6	Ограничение применения ЛП	Э, Ф

сушки [18]. Плавление, спекание таблетированной массы становится причиной дефектов поверхности таблеток в виде сколов и трещин [17], что является производственным браком. Риск также приемлем только при условии

разработки предупреждающих мероприятий. С целью уменьшения данного риска необходимо обеспечить протекание технологических процессов при температурах, не превышающих температуру плавления тиюктовой

кислоты, и избегать высоких значений силы прессования при таблетировании.

Количественное содержание. Одна из важнейших характеристик ЛП – количественное содержание активной фармацевтической субстанции. Стабильность данного показателя в процессе хранения является основой обеспечения эффективности и безопасности ЛП.

При фармацевтической разработке таблеток следует учитывать данные научной литературы о чувствительности тиаконовой кислоты к воздействию света и влаги [19,20].

Поскольку уровень данного вида риска очень высок, требуется обязательная разработка корректирующих действий. Так, мероприятиями, предотвращающими фотодеструкцию ЛП, являются защита от света фармацевтической субстанции, полупродуктов и таблеток тиаконовой кислоты на стадиях технологического процесса, использование светонепроницаемых материалов для упаковки ЛП. Считается, что покрытие таблеток тиаконовой кислоты пленочной оболочкой также является одним из факторов, повышающих фотостабильность ЛП, однако целесообразно рассмотреть возможность фармацевтической разработки таблеток тиаконовой кислоты без оболочки с использованием светонепроницаемой упаковки и тары.

Плохая сыпучесть тиаконовой кислоты обуславливает необходимость стадии грануляции. Сухая грануляция (брикетирование) в данном случае нецелесообразна из-за риска спекания гранулята. При выборе технологических параметров процесса влажного гранулирования следует экспериментально обосновать минимально необходимое количество увлажняющего агента.

Другим фактором, влияющим на стабильность и, соответственно, на количественное содержание тиаконовой кислоты в таблетках, является фармацевтическая несовместимость тиаконовой кислоты с ионами железа, кальция, магния вследствие образования солей [21].

Стеараты кальция и магния наиболее широко применяются как вспомогательные вещества для улучшения сыпучести таблетлируемой массы. Уровень данного вида риска также очень высок. Мероприятиями по предупреждению риска являются исследования по замене стеаратов в составе таблеток тиаконовой кислоты на другие вспомогательные вещества, повышающие сыпучесть гранулята (аэросил и др.).

Имеются литературные данные о повышении стабильности тиаконовой кислоты при использовании вспомогательных веществ с основными свойствами – карбоната и гидрокарбоната натрия [19,20], меглумина (в инъекционном растворе) [22].

Растворение. Тест «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [23] отражает фармацевтическую доступность ЛП – скорость и степень перехода фармацевтической субстанции из лекарственной формы (таблетки, капсулы) в раствор, что в определенной степени взаимосвязано со всасыванием в кровь (биологической доступностью ЛП).

Тиаконовая кислота относится к 2-му классу по биофармацевтической классификации, поскольку характеризуется низкой растворимостью, высокой проницаемостью и интенсивным метаболизмом [24]. Плохая растворимость тиаконовой кислоты является критическим фактором вариабельности фармацевтической и биологической доступности и, соответственно, терапевтической эффективности ее воспроизведенных таблетированных ЛП [24]. Это обуславливает один из высоких уровней риска, поэтому улучшение растворимости тиаконовой кислоты должно быть приоритетным направлением фармацевтической разработки.

На изменение фармацевтической доступности (вариабельности показателей по тесту «Растворение») и, соответственно, биологической доступности тиаконовой кислоты в таблетках могут оказывать влияние различные фармацевтические факторы: кристаллическое или аморфное состояние, степень

измельчения фармацевтической субстанции, состав и природа вспомогательных веществ (образование в процессе получения и (или) хранения ЛП соединений с более низкой растворимостью), технологические процессы при получении таблеток (грануляция, сушка, прессование), взаимодействие со вспомогательными веществами ядра и оболочки таблеток. При этом оптимальные значения указанных факторов должны быть обоснованы экспериментально. Так, измельчение фармацевтической субстанции приведет к повышению скорости растворения тиоктовой кислоты, но в то же время может быть причиной спекания частиц и уменьшения стабильности ЛП. При выборе вспомогательных веществ целесообразно использовать ингредиенты, улучшающие растворимость тиоктовой кислоты, такие как карбонат и гидрокарбонат натрия, β -циклодекстрин [19].

Противопоказания. В инструкции по медицинскому применению ЛП является обязательным раздел «Противопоказания», содержащий информацию об обстоятельствах, при которых ЛП не должен применяться из соображений безопасности [25]: сопутствующие заболевания, возраст пациента, определенные состояния (например, беременность) и др. Следует учитывать, что противопоказания к применению ЛП могут быть обусловлены не только фармакологическим действием активной фармацевтической субстанции, но и свойствами вспомогательных веществ. Учет этого позволит снизить риск побочного действия ЛП. При разработке таблеток тиоктовой кислоты в дозировке 600 мг следует учитывать, что среди ее потребителей преобладают больные сахарным диабетом, поэтому не следует использовать сахара (сахарозу, лактозу, глюкозу) в качестве вспомогательных веществ. Кроме того, лактоза в составе ЛП может вызывать нежелательные реакции у пациентов с лактазной недостаточностью [26], что также ограничивает круг потребителей ЛП.

Количественная оценка рисков выявила, что наиболее высокие значения риска имеют такие критические параметры качества таблеток, как «растворение» (тест «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм») и «количественное содержание». Последствия воздействия данных рисков характеризуются как катастрофические, поскольку вызывают опасность снижения терапевтической эффективности ЛП. Однако при фармацевтической разработке таблеток тиоктовой кислоты должны быть учтены все выявленные риски.

ВЫВОДЫ

Проведен анализ рисков на этапе фармацевтической разработки воспроизведенного ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» с использованием метода предварительного анализа факторов опасности (Preliminary Hazard Analysis). Определены критические параметры качества таблеток тиоктовой кислоты: типоразмеры и внешний вид таблетки, количественное содержание активной фармацевтической субстанции, растворение и противопоказания к применению. Рискообразующими факторами являются: высокое содержание тиоктовой кислоты в таблетках, плохие сыпучесть и растворимость, низкая температура плавления фармацевтической субстанции тиоктовой кислоты, неустойчивость тиоктовой кислоты к воздействию влаги и света, химическая несовместимость со вспомогательными веществами, технологические процессы при получении таблеток. Выявлены виды рисков: фармакотерапевтические (непосредственно влияющие на эффективность и безопасность ЛП), фармацевтико-технологические (в отношении ингредиентов лекарственной формы и технологического процесса) и экономические (в аспекте потребительских свойств ЛП). Определены

критерии возникновения опасности, проведена классификации тяжести последствий воздействия опасности, описаны мероприятия по предотвращению рисков. Установлено, что наиболее высокий уровень риска связан с показателями качества таблеток тиаоктовой кислоты «растворение» и «количественное содержание», непосредственно влияющими на эффективность ЛП, однако влияние всех рискообразующих факторов должно быть учтено при фармацевтической разработке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
2. Распоряжение правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 06.10.2022) [Электронный ресурс] – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/.
3. Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В. и др. Роль информационного сервиса в рациональной фармакотерапии тиаоктовой кислотой в льготном лекарственном обеспечении // *Качественная клиническая практика*. – 2021. – №1. – С. 85–93.
4. Руководство ICH Q9 по анализу рисков [Электронный ресурс] – URL: <https://invarproject.ru/documents/chast-iii/2-ich-q9/#19>.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – М., 2018. II, ОФС.1.4.1.0015.15 [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2>.
6. ГОСТ Р 58771-2019. Менеджмент риска. Технологии оценки риска [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170253>.
7. ГОСТ Р 12.0.010-2009 Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда. Определение опасностей и оценка рисков [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200080860>
8. ICH Q8 Pharmaceutical development [Электронный ресурс] – URL: <http://www.ich.org>.
9. Егорова С.Н., Булыгина И.В., Воробьева Н.В. Современные подходы к технологии таблетированных лекарственных форм тиаоктовой кислоты (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2021. – Т. 10. – №2. – С. 32–41.
10. Фахриев Р.А., Анисимов А.Н., Егорова С.Н. Оценка рисков в отношении показателей качества на этапе фармацевтической разработки офтальмологического геля // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2022. – №2(36). – С. 43–49.
11. ГОСТ Р 51901.23-2012 Менеджмент риска. Реестр риска. Руководство по оценке риска опасных событий для включения в реестр риска [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200100076>.
12. Гильмутдинова С.Ф., Горюнова С.М., Николаева Н.Г. Использование методов оценки риска для анализа и улучшения ситуации выполнения требований на ООО «Ветлайн» // *Вестник Технологического университета*. – 2020. – Т. 23. – №7. – С. 80–84.
13. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Классификации потребительных свойств и разработка профиля приданной полезности таблетированных лекарственных препаратов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – №5. – С. 639.
14. ОСТ 64-072-89 Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры.
15. British Pharmacopoeia. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). – London. Thioctic Acid, 2013. P. 1648.
16. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) Council of Europe. – Strasbourg. Thioctic Acid, 2010.
17. Пат. GR 3033728 (2000).
18. Пат. DE 19938098 (2001).

19. Csaba-Pal Racz, Szabolcs Santa, Maria Tomoaia-Cotisel, Gheorghe Borodi, Irina Kacsó, Adrian Pirnau, Ioan Bratu. Inclusion of α -lipoic acid in β -cyclodextrin. Physical-chemical and structural characterization // *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*. – June 2013; 76: 193–199.
20. Naoko Ikuta, Hinako Okamoto, Takahiro Furune, Yukiko Uekaji, Keiji Terao, Ryota Uchida, Kosuke Iwamoto, Atsushi Miyajima, Takashi Hirota, and Norihiro Sakamoto, Bing Yan, Academic Editor. Bioavailability of an R- α -Lipoic Acid/ γ -Cyclodextrin Complex in Healthy Volunteers // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016 Jun; 17(6): 949. Published online 2016, Jun 15.
21. Данилов А.Б., Пилипович А.А. Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической полиневропатии // *Эффективная фармакотерапия*. – 2017. – №29. – С. 14–20.
22. Городецкая Г.И., Архипов В.В., Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Родина Т.А., Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Ших Е.В. Взаимозаменяемость препаратов тиоктовой кислоты // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – №9(3). – С. 357–364.
23. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – М., 2018, II, ОФС.1.4.2.0014.15 [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2>.
24. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №2(19). – С. 56–60.
25. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №88 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения» [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026108>.
26. Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Родина Т.А., Сереброва С.Ю., Соколов А.В. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты // *РМЖ*. – 2016. – Т. 24. – №26. – С. 1788–1794.

ANALYSIS OF RISK FACTORS IN RELATION TO QUALITY INDICATORS AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE TABLET FORM OF THIOCTIC ACID

S.N. Egorova¹, I.V. Bulygina, N.N. Umarova², N.V. Vorobeva¹

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

² Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

The study presents data on the analysis of risk factors at the stage of pharmaceutical development of the reproduced drug "Thioctic acid, film-coated tablets, 600 mg". The paper uses the method of preliminary analysis of hazard factors – Preliminary Hazard Analysis, recommended by the ICH guideline Q9 on quality risk management. The critical parameters of the quality of thioctic acid tablets were revealed: the sizes and appearance of the tablet, the quantitative content of the active pharmaceutical substance, dissolution and contraindications to use. Risk-forming factors are: high content of thioctic acid in tablets,

poor flowability and solubility, low melting point of the pharmaceutical substance thioctic acid, instability of thioctic acid to moisture and light, chemical incompatibility with auxiliary substances, technological processes in the preparation of tablets. The types of risks are identified: pharmacotherapeutic (in relation to the effectiveness and safety of the drug), pharmaceutical-technological and economic (in relation to consumer properties). It has been established that the highest level of risk is associated with the quality indicators of thioctic acid tablets "dissolution" and "quantitative content", which directly affect the effectiveness of the drug, however, the influence of all risk-forming factors should be taken into account in pharmaceutical development.

Keywords: pharmaceutical development, risk analysis, thioctic acid, tablets, quality