



М.В. Карлина 
В.М. Косман  
М.Н. Макарова 
В.Г. Макаров 

Применение подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки»

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ Косман Вера Михайловна; kosman.vm@doclinika.ru, info@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Проектирование качества (Quality-by-Design, QbD) – систематизированный подход к разработке, начинающийся с заранее сформулированных целей и делающий упор на понимание препарата и процесса, а также контроль процесса, основанный на строгих научных принципах и управлении рисками для качества, позволяющий получить продукт с заданными характеристиками и должными параметрами качества. На данный момент отсутствуют рекомендации по применению QbD к процессам разработки отдельных лекарственных форм.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность выполнения работ с применением QbD на лабораторном этапе фармацевтической разработки для твердых лекарственных форм на примере таблеток для перорального применения и предложить их алгоритм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Нормативные документы Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH), Евразийской экономической комиссии, Государственная фармакопея Российской Федерации, научные публикации, руководства по фармацевтической разработке лекарственных препаратов, находящиеся в открытом доступе (в том числе по данным электронных баз PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, Google Scholar) были проанализированы с применением общенаучных методов, включая сравнительный и логический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для формирования целевого профиля качества лекарственного препарата и выбора состава таблетки необходимо всестороннее изучение свойств активной фармацевтической субстанции, а также оценка ее совместимости со вспомогательными веществами. На лабораторном этапе фармацевтической разработки необходим предварительный выбор состава лекарственного препарата и его оптимизация с параллельной оценкой возможных рисков, что позволяет определить предварительные критические показатели качества, критические параметры процесса и критические параметры материалов. Предложен алгоритм использования QbD на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки».

ВЫВОДЫ. Внедрение на лабораторном этапе разработанного алгоритма работы, включающего элементы QbD, позволит повысить эффективность фармацевтической разработки в целом.

Ключевые слова: проектирование качества; целевой профиль качества; критические показатели качества; критические параметры материала; критические параметры процесса; лекарственная форма; таблетки; Quality-by-Design; фармацевтическая разработка; лабораторный этап; производство

Для цитирования: Карлина М.В., Косман В.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Применение подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки». *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):168–178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-168-178>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. М.Н. Макарова — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Marina V. Karlina 
Vera M. Kosman 
Marina N. Makarova 
Valery G. Makarov 

Application of the Quality-by-Design Approach at the Laboratory Stage of Tablet Development

*Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement,
Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation*

✉ **Vera M. Kosman;** kosman.vm@doclinika.ru, info@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Quality by design (QbD) is a systematic approach to pharmaceutical development that begins with predefined objectives and emphasises product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management. The QbD approach facilitates the production of medicinal products with target characteristics and quality profiles. There are currently no specific guidelines for the application of QbD principles to the development of individual dosage forms.

AIM. This study aimed to evaluate the possibility of and propose an algorithm for using QbD at the laboratory stage of pharmaceutical development for solid dosage forms, with tablets as a case study.

MATERIALS AND METHODS. This study analysed publicly available regulatory documents, scientific publications, and guidelines on pharmaceutical development using general scientific methods, including comparative and logical analysis. The regulatory documents analysed included those issued by the International Council for Harmonisation (ICH), the Eurasian Economic Commission, and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The sources searched included electronic databases, such as PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, and Google Scholar.

RESULTS. Developing the quality target product profile (QTPP) and composition of tablets requires a comprehensive study of the active substance, as well as an assessment of its compatibility with the excipients. At the laboratory stage of pharmaceutical development, it is necessary to select and optimise the medicinal product composition while assessing potential risks. This approach provides for the preliminary identification of critical quality attributes, critical process parameters, and critical material parameters. This article presents an algorithm for applying QbD to tablet formulations at the laboratory stage of pharmaceutical development.

CONCLUSIONS. When implemented at the laboratory stage, the proposed algorithm with QbD elements will improve the overall efficiency of pharmaceutical development.

Keywords: quality by design; quality target product profile; critical quality attributes; critical material parameters; critical process parameters; dosage form; tablets; pharmaceutical development; laboratory stage; production

For citation: Karlina M.V., Kosman V.M., Makarova M.N., Makarov V.G. Application of the Quality-by-Design approach at the laboratory stage of tablet development. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):168–178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-168-178>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Marina N. Makarova has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных средств представляет собой совокупность сложных технологических и наукоемких процессов, каждый из которых может потенциально влиять на качество конечного фармацевтического продукта. Неудовлетворительное качество продукта может быть обусловлено рядом факторов: вариабельностью исходных веществ – активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ (ВВ), особенностями технологии производства лекарственного препарата (ЛП), недостаточными знаниями о его характеристиках и процессе производства, необоснованным (ошибочным) выбором первичной упаковки, условий хранения и транспортировки ЛП и т.д. [1, 2]. Производство ЛП может сопровождаться сбоями, причины которых не всегда могут быть выяснены, в ряде случаев это происходит из-за недостаточного понимания протекания технологического процесса или того, как характеристики действующего вещества (ДВ) и (или) ВВ влияют на безопасность и эффективность препарата. Каждый сбой требует осознания приведших к нему причин, их устранения и повторного запуска производства, что приводит к снижению экономической эффективности, вариабельности от серии к серии любого параметра качества, предусмотренного нормативной документацией на ЛП, а также к снижению безопасности ЛП [3]. Учитывая вышеперечисленное, можно сделать вывод о том, что проблемы качества ЛП могут быть связаны с тем, как была проведена фармацевтическая разработка (ФР) на всех ее этапах начиная с лабораторного.

Современный систематический подход к ФР – проектирование качества (Quality-by-Design, QbD) исходит из посыла о том, что качество должно быть заложено в ЛП изначально и не может быть обеспечено только лишь тестированием конечного продукта на соответствие требованиям, утвержденным спецификацией [4]. Концепция QbD, разработанная J.M. Juran, впервые связала качество лекарственных средств с их разработкой и проведением ФР [5]. В 2002 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) внесло изменения в действующие нормы надлежащей производственной практики¹, и фармацевтическая

промышленность начала создавать более систематические научные и основанные на оценке рисков методы ФР [3, 6]. Современная модель разработки ЛП описана в руководствах Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH)², группа экспертов Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) рассматривает проект нового отраслевого норматива – руководства «Фармацевтическая разработка»³.

Подход QbD состоит в том, что ФР должна начинаться с формулирования целей, основываться на понимании технологического процесса получения ЛП, а также на мероприятиях контроля, основанных на научных принципах и управлении рисками для качества [7]. Применение QbD должно способствовать разработке высококачественного ЛП, снижать вариабельность технологического процесса, которая часто приводит к дефектам, браку и отзывам серий препарата с фармацевтического рынка, повышать производительность технологического процесса. Упомянутый подход позволяет управлять качеством ЛП на протяжении всего жизненного цикла, способствуя в целом повышению эффективности разработки и выпуска ЛП.

QbD включает в себя следующие ключевые элементы [7, 8]⁴:

1. Определение целевого профиля качества продукта (ЦПКП, quality target product profile, QTPP).
2. Определение критических показателей качества (КПК, critical quality attributes, CQA), критических параметров/характеристик материала (КПМ, critical material attributes, CMA) и критических параметров процесса (КПП, critical process parameters, CPP).
3. Проведение анализа рисков.
4. Определение проектного поля (пространства дизайна).
5. Определение стратегии контроля качества.

QbD может быть эффективно применен при разработке любых лекарственных форм (ЛФ), однако в регулирующих документах нет четко описанных алгоритмов, что конкретно для какой ЛФ и на каком этапе ФР должно быть выполнено. Критическими факторами, затрудняющими разработку ЛП на базе отечественных фармацевтических предприятий, являются недостаток

¹ [Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – A risk-based approach. Final report](#). FDA; 2004.

² [ICH guideline Q8 \(R2\) on pharmaceutical development](#). EMA; 2017.

[ICH guideline Q9 \(R1\) on quality risk management](#). EMA; 2025.

³ Проект рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств».

⁴ [ICH guideline Q8 \(R2\) on pharmaceutical development](#). EMA; 2017.

собственных средств для финансирования проектов, недостаток квалифицированного персонала, высокая конкуренция со стороны зарубежных фармацевтических компаний, отсутствие методической документации, направленной на организацию и систематизацию процессов ФР [9]. Таким образом, актуальным становится изучение возможностей применения QbD и алгоритмизация применения данного подхода на разных этапах ФР.

Цель работы — оценить возможность выполнения работ с применением QbD на лабораторном этапе фармацевтической разработки твердых лекарственных форм на примере таблеток для перорального применения и предложить их алгоритм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования служили нормативные документы Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH), Евразийской экономической комиссии, Государственная фармакопея Российской Федерации, научные публикации, руководства по фармацевтической разработке лекарственных препаратов, находящиеся в открытом доступе (в том числе по данным электронных баз PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, Google Scholar, период 2002–2024 гг., ключевые слова: таблетки, фармацевтическая разработка, QbD). Данные литературы были проанализированы с применением общенаучных методов, включая сравнительный и логический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблетки для перорального применения являются одной из самых широко представленных ЛФ, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке. По данным государственного реестра лекарственных средств в настоящее время (11.2024) в Российской Федерации зарегистрировано 6057 препаратов в ЛФ «таблетки»⁵. Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая путем прессования порошков или гранул или другим подходящим способом, содержащая одно или несколько действующих веществ, с добавлением или без добавления вспомогательных веществ⁶.

Начиная разработку ЛП в ЛФ «таблетки» с использованием подхода QbD, необходимо разработать ЦПКП, который должен быть, по возможности, обоснован данными, полученными в ходе

изучения активной фармацевтической субстанции. К моменту формирования ЦПКП желательно, чтобы были получены данные о стабильности АФС в отделах желудочно-кишечного тракта и о способности всасываться, обеспечивая терапевтические концентрации в кровеносном русле. При отсутствии соответствующих данных требуется изучение этих аспектов в рамках преформуляционных исследований на лабораторном этапе ФР.

Приступая к ФР, важно учитывать, на какой стадии находится разработка АФС: достаточно ли изучены свойства субстанции (включая ее стабильность и сроки годности), доработана ли технология ее получения. Важно понимать, что при изменении технологии получения АФС может меняться состав примесей, что потенциально может повлиять на ее безопасность⁷, а также, в случае значимого изменения в технологии получения АФС, возможно, будет меняться и набор технологических стадий получения разрабатываемой ЛФ.

В целом ЦПКП отвечает на вопрос «какой препарат необходимо разработать», он обобщает характеристики ЛС, которые должны быть достигнуты для получения безопасного и эффективного препарата (табл. 1).

ЦПКП, созданный на ранних этапах разработки, обновляют/дополняют в ходе всех этапов ФР по мере накопления знаний о препарате, свойствах ДВ и ВВ; таким образом, этот документ аккумулирует знания, полученные на протяжении всего жизненного цикла препарата.

При формировании ЦПКП необходимо учитывать, что ЛФ «таблетки», в зависимости от свойств АФС, планируемой схемы приема препарата, может варьировать⁸:

- по технологическому признаку — таблетки без оболочки; таблетки, покрытые оболочкой;
- по типу высвобождения (скорость, место, тип) — таблетки с обычным высвобождением; с модифицированным высвобождением (продолжительным пульсирующим, ускоренным и отсроченным); кишечнорастворимые;
- по способу введения — таблетки для применения в полости рта (для рассасывания, жевательные, защечные, защечные мукоадгезивные, подъязычные, диспергируемые в полости рта, таблетки-лиофилизат); таблетки растворимые; таблетки диспергируемые шипучие.

⁵ <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx>

⁶ ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁷ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 26 «О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций».

⁸ ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Определение целевого профиля качества продукта для лекарственной формы «таблетки»**Table 1.** Quality target product profile (QTPP) determination for tablets

Элемент ЦПКП <i>QTPP element</i>	Основания для выбора в случае разработки <i>Reasons for selection in development</i>
Дозировка <i>Dosage</i>	Данные ДКИ для действующего вещества (эффективные дозы, фармакокинетика, режим применения, популяция пациентов и др.) и требования фармацевтической эквивалентности оригинальному ЛП <i>Preclinical data for the active substance (effective doses, pharmacokinetics, dosing regimen, patient population, etc.) and requirements for pharmaceutical equivalence to the original medicinal product</i>
Путь введения <i>Route of administration</i>	Обусловлен ЛФ: пероральный или для применения в полости рта <i>Depends on the dosage form: oral use or use in the oral cavity</i>
Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Маркетинговые исследования, удобство приема, данные о стабильности АФС (если есть), предварительные данные о фармакокинетике АФС (если есть) и требования фармацевтической эквивалентности оригинальному ЛП <i>Market research, usability, active substance stability data (if any), preliminary active substance pharmacokinetics data (if any), and requirements for pharmaceutical equivalence to the original medicinal product</i>
Способ применения <i>Method of administration</i>	Предварительные данные ДКИ для действующего вещества, выбранная ЛФ и требования биоэквивалентности оригинальному ЛП <i>Preliminary preclinical data for the active substance, the dosage form selected, and requirements for bioequivalence to the original medicinal product</i>
Параметры качества препарата <i>Medicinal product quality parameters</i>	Требования ОФС к планируемой к разработке ЛФ: описание, распадаемость, растворение, однородность массы, однородность дозирования, прочность на раздавливание, истираемость, микробиологическая чистота, количественное определение, примеси и характеристики АФС (дисперсность, потеря в массе при высушивании) и требования фармацевтической эквивалентности оригинальному ЛП <i>General Chapter requirements for the planned formulation development, including the description, disintegration, dissolution, uniformity of mass, uniformity of dosage units, resistance to crushing, friability, microbiological quality, assay, impurities; active substance characteristics (fineness of dispersion, loss on drying); and requirements for pharmaceutical equivalence to the original medicinal product</i>
Упаковка <i>Packaging</i>	Соответствие потребительским характеристикам, данные о стабильности АФС, полученные в стресс-тестах непосредственно АФС (если есть) и известные для оригинального ЛП <i>Compliance with consumer characteristics, active substance stability data from stress tests (if any) or stability data available for the original medicinal product</i>
Стабильность <i>Stability</i>	Ориентировочные сроки для подобных действующих веществ и ЛФ и аналогично оригинальному ЛП <i>Typical timelines for similar active substances, dosage forms, and the original medicinal product</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. АФС — активная фармацевтическая субстанция, ВВ — вспомогательные вещества, ЛП — лекарственный препарат, ЛФ — лекарственная форма, ОФС — общая фармакопейная статья, ЦПКП — целевой профиль качества препарата, ДКИ — доклинические исследования

В зависимости от того, какая именно таблетка будет разработана, состав ВВ и параметры качества препарата могут варьировать. Если при составлении ЦПКП исходной информации о ДВ было недостаточно, то на этапе преформуляционных исследований необходимо восполнить недостающие сведения для уточнения того, какая именно таблетка с точки зрения технологического признака и типа высвобождения будет разработана.

Важно охарактеризовать технологические свойства субстанции ДВ. В случае ЛФ «таблетки» — это размер и форма частиц, от которых во многом будет зависеть сыпучесть и прессуемость,

а также класс биофармацевтической классификационной системы (БКС), к которому относится исследуемая субстанция, так как от этого может зависеть выбор технологических приемов для создания ЛФ [10, 11] и, в конечном счете, биологическая доступность разрабатываемого препарата. Определение фракционного состава или распределения по размерам частиц порошков путем просеивания через сита описано в ОФС.1.4.2.0032⁹, определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света — в ОФС.1.4.2.0031¹⁰. На лабораторном этапе ФР, когда количество АФС может быть незначительным, размер частиц можно также определить с помощью микроскопии¹¹, при этом

⁹ ОФС.1.4.2.0032 Ситовой анализ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁰ ОФС.1.4.2.0031 Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹¹ ОФС.1.2.1.0009 Оптическая микроскопия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

можно охарактеризовать их форму, что позволит спрогнозировать сыпучесть и прессуемость субстанции [12–16]. Способы оценки биофармацевтической растворимости, проникающей способности и стабильности действующего вещества в желудочно-кишечном тракте достаточно подробно изложены в нормативных документах ЕАЭС¹².

Данные о фармакокинетике и фармакодинамике ДВ, предполагаемой терапевтической схеме применения препарата позволяют на этапе формирования ЦПКП конкретизировать задачу: разработка какой таблетки требуется; например, быстрорастворимой, с обычным или модифицированным высвобождением.

Получение данных о стабильности ДВ в стресс-тестах дает информацию о возможном воздействии света, кислорода воздуха, температуры, влажности на субстанцию. Стресс-тесты также позволяют идентифицировать возможные продукты деградации ДВ, установить механизмы разложения ДВ, что дает понимание, какие соединения должны контролироваться в ЛФ, какой их уровень будет указывать на стабильность ЛФ и, следовательно, для каких веществ должны быть разработаны и валидированы соответствующие аналитические методики [17, 18]. Данная информация может оказаться полезной для организации целенаправленного поиска стабилизаторов, разработки оптимальной технологии ЛФ и для определения основных требований к первичной упаковке [19]. Выбор факторов воздействия, изучаемых в стресс-тестах, зависит от физико-химических свойств ДВ и разрабатываемой ЛФ. Для ЛФ «таблетки» при проведении стресс-тестов рационально оценить влияние температуры, влажности, окисления и фотолиза на ДВ. Проводить оценку гидролитического разложения в определенном диапазоне pH для ДВ при разработке данной ЛФ в большинстве случаев не требуется, так как данная информация в большей степени актуальна при разработке жидких лекарственных форм (раствор или суспензия).

С точки зрения требуемого объема данных о стабильности АФС для внесения в регистрационное досье необходимо руководствоваться

документом¹³, в котором рассмотрены следующие подходы:

- если субстанция описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств — членов ЕАЭС, Европейской фармакопее и полностью соответствует установленным в них критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах деградации, если они перечислены в разделах «Исследование на чистоту» и (или) «Раздел по примесям»;
- если фармацевтическая субстанция не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств — членов ЕАЭС, Европейской фармакопее, возможны 2 варианта: при наличии необходимых данных, опубликованных в научной литературе, допускается представить их в качестве обоснования путей деградации; если необходимые данные в научной литературе не описаны (включая фармакопеи, включенные в перечень фармакопей, формируемый Всемирной организацией здравоохранения), необходимо провести стрессовые исследования. Результаты таких исследований будут входить в состав регистрационного досье ЛП.

Результаты уточнения ЦПКП и всесторонняя характеристика АФС являются основанием для выбора групп ВВ, вида первичной упаковки для разрабатываемой ЛФ, а также позволяют определить/предположить КПК¹⁴ препарата и КПМ¹⁵ для АФС и ВВ.

Набор КПК для разных ЛФ отличается. Для таблеток в качестве КПК на лабораторном этапе ФР, как правило, могут быть выбраны следующие показатели:

- количественное определение и примеси как показатели качества АФС, которые не должны меняться в течение всего срока годности ЛП;
- растворение или распадаемость, однородность дозирования, стабильность как показатели качества ЛФ [20].

КПМ должны быть в пределах приемлемых границ. Для гарантии желаемых свойств получаемой ЛФ определение этих границ начинают уже на лабораторном этапе ФР. Для таблеток КПМ определяют характеристики таблеточной

¹² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12.04.2024 № 30 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

¹⁴ КПК — физические, химические, биологические, микробиологические свойства, которые должны находиться в соответствующем диапазоне, чтобы обеспечить желаемое качество препарата.

¹⁵ КПМ — физические, химические, биологические или микробиологические характеристики входного материала (ДВ и ВВ).

массы (сыпучесть, прессуемость) и самой таблетки (прочность на раздавливание, распадаемость, растворение). В конечном итоге КПМ влияют на качество получаемого ЛП и ложатся в основу спецификаций на АФС и ВВ, которые должны быть окончательно сформированы на выпускающем ЛП предприятии [21]. В сумме корректно выбранные и обоснованные КПК и КПМ должны обеспечить эффективность разрабатываемого ЛП. Таким образом, уже на данном этапе закладываются элементы будущей стратегии контроля препарата.

Выбор ВВ для создания ЛФ является важной частью преформуляционных исследований лабораторного этапа ФР [22]. Изучение совместимости ДВ и ВВ необходимо, так как ВВ могут взаимодействовать с ЛВ, оказывая влияние на стабильность разрабатываемой ЛФ, биологическую доступность и безопасность ЛП [23–25]. Данные, обосновывающие выбор ВВ, особенно в отношении их функциональных характеристик и содержания, а также данные совместимости АФС и ВВ требуются для внесения в регистрационное досье в составе модуля 3 «Качество»¹⁶.

В случае твердых ЛФ наиболее часто используемый метод изучения совместимости — совместное нагревание (температура от 40 до 70 °С в зависимости от свойств веществ и предполагаемых технологических стадий получения ЛФ в условиях контролируемой влажности), как правило, в соотношении 1:1. Для уточнения данных изучают смеси с потенциально несовместимыми ВВ и ДВ в соотношениях, соответствующих их планируемому содержанию в ЛФ [26]¹⁷. Исследования совместимости АФС и ВВ рационально проводить уже на этапе лабораторной ФР, так как эти исследования помогают определить, какие именно ВВ будут введены в состав ЛФ, какие торговые марки для каждого ВВ могут быть использованы, а также закладывают основу для выбора КПМ (например, размер частиц).

Необходимо отметить, что КПМ может быть характеристикой, которая не указана в фармакопее или спецификации поставщика для ВВ и относится к конечному ЛП, а не к ВВ. Одна и та же характеристика ВВ для разных ЛП может быть критична для одного ЛП и не критична для другого ЛП. КПМ не является эквивалентом КПК. Примером вышесказанного может служить такой параметр, как размер частиц: для твердых ЛФ, в частности для таблеток, распределение частиц по размерам становится

КПМ в ряде случаев, если на этапе ФР установлено, что необходимы строгие ограничения в дополнение к спецификациям поставщика для контроля качества готовой продукции, тогда как размер частиц исходной субстанции для ЛФ «раствор» не будет иметь значения.

КПП — параметр процесса, вариабельность которого оказывает влияние на критическую характеристику качества и поэтому подлежащий мониторингу или контролю, чтобы обеспечить желаемое качество на выходе процесса. Изменчивость КПП непосредственно влияет на КПК [27] и во многом зависит от оборудования, используемого в технологическом процессе, поэтому окончательный набор КПП рационально определять на завершающем этапе ФР, перед валидацией производственного процесса и подачей заявки на регистрацию. Не все параметры технологического процесса имеют одинаковое влияние на КПК, поэтому важно контролировать и изучать именно КПП, поскольку они будут иметь наибольшее влияние на безопасность и эффективность ЛС [28]. В зависимости от выбранной технологии КПП для таблеток могут быть разными [29–31]:

- прямое прессование: для стадии смешивания компонентов — скорость и длительность перемешивания, стадии таблетирования — скорость таблетирования, давление прессования;
- сухая грануляция: для стадии смешивания компонентов — скорость и длительность перемешивания, стадии компактирования — давление прессования, скорость получения брикетов, стадии таблетирования — скорость таблетирования, давление прессования;
- влажная грануляция — скорость подачи раствора для грануляции, скорость и длительность гранулирования, для стадии сушки гранулята — длительность сушки и температура, стадии опудривания полупродукта — длительность опудривания, стадии таблетирования — скорость таблетирования, давление прессования;
- приготовление пленочного покрытия — скорость и длительность перемешивания, температурный режим;
- покрытие таблеток оболочкой — температурный режим, рабочая температура в барабане, время разогрева барабана, температура воздуха на входе/выходе, скорость вращения регулятора подачи раствора, объемный расход раствора (распыл).

¹⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁷ [Quality by design for ANDAs: An example for immediate-release dosage forms.](#)

На лабораторном этапе ФР проводят выбор предварительного состава, получая прототипы будущего ЛП с различным содержанием ВВ, варьируя КПК и, если необходимо, используя разные технологии, проводят предварительный выбор КПК. Выбрав предварительный состав, проводят его оптимизацию с использованием методов математического планирования, что позволяет выбрать оптимальный состав ВВ. В качестве критериев оптимизации для таблетки, как правило, выбирают показатели, характеризующие ЛФ: прочность на раздавливание, распадаемость, растворение [32].

Уже на этапе лабораторной ФР ЛП необходимо проводить оценку рисков, которая может помочь выявить, какие характеристики материалов и параметры технологического процесса потенциально влияют на КПК ЛП, и ранжировать их [30].

Если в качестве источника риска рассматривать АФС, факторами риска могут стать такие параметры, как размер частиц, влажность, полиморфизм, остаточные растворители, которые, в свою очередь, могут оказывать значительное воздействие на растворимость АФС, ее стабильность. Технология получения АФС будет во многом определять спектр примесей, которые необходимо контролировать в субстанции и, как следствие, в ЛФ.

Источником риска могут выступать ВВ, включенные в состав таблетки, технология получения которых у разных производителей может отличаться и поэтому являться источником рисков. К факторам риска для ВВ можно отнести размер частиц субстанции, ее насыпную плотность, которые будут влиять на такие КПК, как однородность дозирования и количественное определение.

Источники рисков технологического процесса получения таблеток определены используемым в лаборатории оборудованием, их рационально рассматривать постадийно:

- при смешивании компонентов факторами риска на лабораторном этапе ФР, как правило, становятся скорость и длительность перемешивания, которые в сумме с размером частиц АФС и ВВ оказывают влияние на такие КПК, как однородность дозирования, количественное определение;
- при использовании технологии влажной грануляции факторами риска являются связующие вещества (выбор конкретного связующего вещества и его количества для включения в состав увлажняющего агента), а также скорость добавления увлажняющего агента. Эти

факторы определяют такие КПК, как размер и прочность гранул, возможная гидролитическая деструкция, сыпучесть и прессуемость гранул, время распадаемости таблетки, однородность дозирования, растворение, слипание частиц;

- для сухой грануляции факторами риска являются скорость смешивания и размер сита для гранулирования, КПК — гранулометрический состав, растворение, однородность дозирования, прочность таблетки на раздавливание;
- основными факторами риска на стадии прессования таблетки являются давление и скорость прессования, скорость подачи массы для таблетирования, ее гранулометрический состав, которые во многом определяют такие КПК, как внешний вид, прочность таблеток на раздавливание, растворение, время распадаемости и однородность дозирования;
- для этапа покрытия таблеток оболочкой факторами риска обычно выступают скорость нанесения покрытия, температура, скорость вращения барабана, которые обуславливают внешний вид таблетки, растворение и распадаемость.

Позже, по мере накопления знаний о ЛП и переходе к промышленным этапам ФР, оценка рисков должна быть повторена. Управление рисками подробно описано в руководстве ICH¹⁸.

Зависимости между характеристиками ВВ и АФС, параметрами процесса получения и КПК, установленные на лабораторном этапе ФР, ложатся в основу будущего проектного поля препарата и стратегии контроля, которые окончательно формируются уже на более поздних этапах ФР, проводимых на производстве.

Резюмируя возможности применения QbD на лабораторном этапе ФР, можно предложить следующий алгоритм действий применительно к ЛФ «таблетки» (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение качества лекарственного препарата в форме «таблетки» требует тщательного продуманного подхода с применением элементов QbD уже на лабораторном этапе фармацевтической разработки. Для формирования целевого профиля качества препарата и выбора состава таблетки необходимо всестороннее изучение свойств активной фармацевтической субстанции, а также оценка ее совместимости со вспомогательными веществами.

¹⁸ ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management. EMA; 2025.

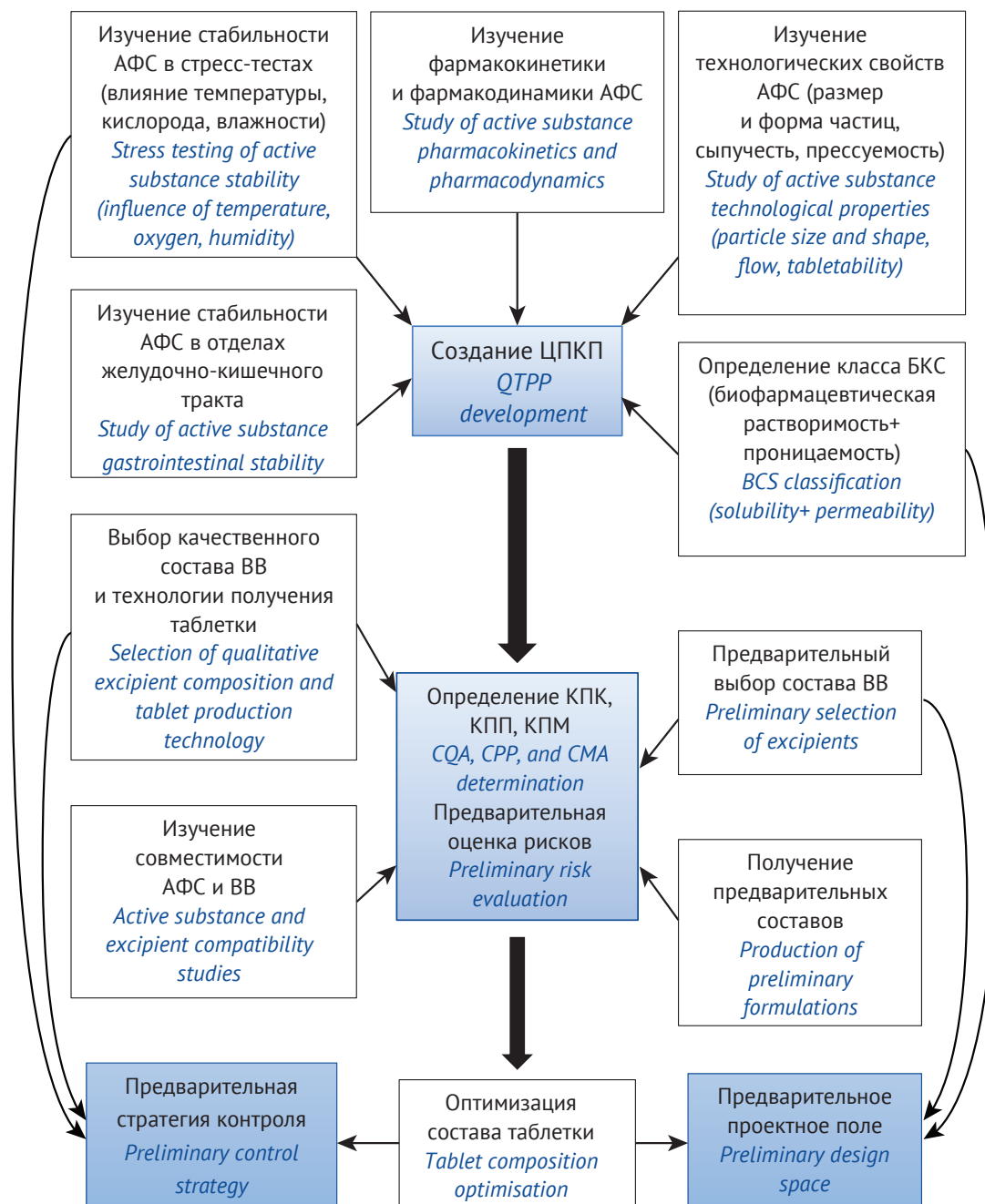


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Алгоритм применения подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки лекарственной формы «таблетки». АФС – активная фармацевтическая субстанция; БКС – биофармацевтическая классификация; ВВ – вспомогательные вещества; КПК – критические показатели качества; КПП – критические показатели процесса; КПМ – критические параметры материалов; ЦПКП – целевой профиль качества препарата

Fig. 1. Algorithm for Quality-by-Design approach application at the laboratory stage of tablet development. BCS, Biopharmaceutics Classification System; CQA, critical quality attribute; CPP, critical process parameter; CMA, critical material attribute; QTPP, quality target product profile

На лабораторном этапе фармацевтической разработки необходим предварительный выбор состава препарата и его оптимизация с параллельной оценкой возможных рисков, что позволяет определить предварительные критические показатели качества, критические

параметры процесса и критические параметры материалов. Повышения эффективности и успешности фармацевтической разработки в целом можно достигнуть, внедрив алгоритм работы, включающий элементы QbD, уже на лабораторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов. *Ремедиум*. 2017;(3):54–8. Gildeeva GN, Belostotsky AV Quality-by-Design concept as the key element in ensuring the quality of drugs. *Remedium*. 2017;(3):54–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-3-54-58>
2. Kapadia R, Shevalkar G, Das U, Singhai V, Bari D, Pardeshi CV. Introduction to Quality by Design. In: Jain NK, Bajwa N, eds. *Introduction to Quality by Design (QbD)*. Springer Singapore; 2024. https://doi.org/10.1007/978-981-99-8034-5_1
3. Divya M, Veeresh Babu P. QbD: A new horizon in pharmaceutical product development. *Int J Pharm Pharm Res*. 2023;26(4):286–301.
4. Mohurle SM, Asnani AJ, Chaple DR, Kurian JK, Bais AG. Quality by Design (QbD): An emerging trend in improving quality & development of pharmaceuticals. *Saudi J Med Pharm Sci*. 2019;5(12):1132–8. <https://doi.org/10.36348/sjmps.2019.v05i12.019>
5. Juran JM. *Juran on quality by design: The new steps for planning quality into goods and services*. Free Press; 1992
6. Darkunde SL. A review on quality by design. *Int J Pharm Chem Anal*. 2018;5(1):1–6. <https://doi.org/10.18231/2394-2797.2018.0001>
7. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J*. 2014;16(4):771–83. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
8. Gandhi A, Roy C. Quality by Design (QbD) in pharmaceutical industry: Tools, perspectives and challenges. *Pharma-Tutor*. 2016;4(11):12–20.
9. Рожнова СА, Цыпкина АВ. Анализ возможности применения принципа QbD к процессу разработки лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(4):20–6. Rozhnova SA, Tsykina AV. Comparative analysis of the QbD approach in the pharmaceutical industry. *Drug Development & Registration*. 2019;8(4):20–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26>
10. Демина НБ. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):56–60. Demina NB. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Drug Development & Registration*. 2017;(2):56–60 (In Russ.). EDN: [UQBIHQ](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26)
11. Samineni R, Chimakurthy J, Konidala S. Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: A systematic review. *Turk J Pharm Sci*. 2022;19(6):706–13. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.73554>
12. Емшанова СВ. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2007;(10):48–57. Emshanova SV. Industrial control of the shape and size of drug substance particles. *Pharmaceutical Technology and Packaging*. 2007;(10):48–57 (In Russ.). <https://www.medbusiness.ru/365.php>
13. Емшанова СВ, Садчикова НП, Зуев АП. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. *Химико-фармацевтический журнал*. 2007;41(1):41–9. EDN: [TAKYKV](https://doi.org/10.1007/s11094-007-0010-9) Emshanova SV, Sadchikova NP, Zuev AP. Drug particle shape and size control: A necessary factor for high-quality drug production. *Pharm Chem J*. 2007;41(1):40–9. <https://doi.org/10.1007/s11094-007-0010-9>
14. Новик ЕС, Доренская АВ, Борисова НА, Гунар ОВ. Методы оценки формы частиц в фармацевтической отрасли. *Фармация*. 2017;66(4):3–6. Novik ES, Dorenskaya AV, Borisova NA, Gunar OV. Methods of assessing the particle shape in pharmaceutical industry. *Pharmacy*. 2017;66(4):3–6 (In Russ.). EDN: [YTFJFH](https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-3-54-58)
15. Емшанова СВ, Абрамович РА, Потанина ОГ. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;(7):45–63. Emshanova SV, Abramovich RA, Potanina OG. Influence form and size particles of substances on the finished dosage forms quality. *Drug Development & Registration*. 2014;(7):45–63 (In Russ.). EDN: [TBZYSR](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26)
16. Таусенев ДС, Торстен Х. Гранулометрический анализ порошков, суспензий и аэрозолей в фармацевтической промышленности. *Лаборатория и производство*. 2021;(5):52–5. Tausenev DS, Torsten H. Granulometric analysis of powders, suspensions and aerosols in the pharmaceutical industry. *Laboratory and Production*. 2021;(5):52–5 (In Russ.). EDN: [PPNYUS](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.09.003)
17. Zelesky T, Baertschi SW, Foti C, Allain LR, Hostyn S, Franca JR, et al. Pharmaceutical forced degradation (stress testing) endpoints: A scientific rationale and industry perspective. *J Pharm Sci*. 2023;112(12):2948–64. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.09.003>
18. Фармацевтическая разработка и особенности ее аналитического сопровождения. В кн.: Карлина М.В., Косман В.М., Арчакова О.А. и др. *Консультант GLP-Planet 2024. Мнение фармацевтической отрасли*. Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»; 2024. С. 25–48. Pharmaceutical development and its analytical coverage. In: Karlina MV, Kosman VM, Archakova OA, et al. *Consultant for GLP-Planet 2024. Opinion of the Pharmaceutical Industry*. Saint Petersburg: Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”; 2024. P. 25–48. (In Russ.) <https://cdn.glp-planet.com/2024/book/consultant-glp-planet-2024.pdf>
19. Митькина ЛИ, Ковалева ЕЛ, Прокопов ИА. Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):9–12. Mit'kina LI, Kovaleva EL, Prokopov IA. Stress studies and photostability as a part of pharmaceutical drug development data. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(2):9–12 (In Russ.). EDN: [UBVIUJ](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26)
20. Hildebrandt C, Gopireddy SR, Scherließ R, Urbanetz NA. Assessment of material and process attributes' influence on tablet quality using a QbD and DEM combined approach. *Powder Technol*. 2019;345(1):390–404. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.01.015>
21. Azad MA, Capellades G, Wang AB, Klee DM, Hammer-smith G, Rapp K, et al. Myerson impact of critical material attributes (CMAs)-particle shape on miniature pharmaceutical unit operations. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22:98. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01915-6>
22. Косенко ВВ, Новиков ЯС, Егорова СН, Евтеев ВА, Бунятян НД. Роль и безопасность вспомогательных веществ в лекарственной форме «сиропы»: обзор. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):190–205. Kosenko VV, Novikov YaS, Egorova SN, Evteev VA., Bunyatyan ND. Role and safety of excipients in syrups (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):190–205 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-190-205>
23. Sonali J, Ravi PS. Drug-excipient compatibility study through a novel vial-in-vial experimental setup: A benchmark study. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(5):117. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02573-0>

24. Patel P, Ahir A, Patel V, Manani L, Patel C. Drug-excipient compatibility studies: First step for dosage form development. *The Pharma Innovation Journal*. 2015;4(5):14–20.
25. Darji MA, Lalge RM, Marathe SP, Mulay TD, Fatima T, Alshammari A, et al. Excipient stability in oral solid dosage forms: A review. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(1):12–26. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0864-4>
26. Эпштейн НА Совместимость лекарственных и вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(7):50–60. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-50-60>
- Epstein NA. Compatibility of medicinal and excipient substances in the development of medicinal formulations. *Pharm Chem J*. 2018;52(7):648–57. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1876-4>
27. 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. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;155:88–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.002>
28. Сухоруков АА, Вирко ВА. Концепция Quality by Design как элемент фармацевтической разработки биопрепаратов. В кн.: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. Екатеринбург; 2024. С. 1104–7. Sukhorukov AA, Virko VA. Concept of quality by design as an element of pharmaceutical development of biological products. In: *Current Issues of Modern Medicine, Science and Health Care. Collection of Articles of the IX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*. Ekaterinburg; 2024. P. 1104–7 (In Russ.).
29. Ким МЕ. Валидация технологии комбинированного двухкомпонентного противотуберкулезного препарата РИЗЭФ 150/75. *Здоровье и образование*. 2017;19(12):292–6. Kim ME. Validation of technology of combined two-component anti-TB drug RIZEF 150/75. *Health and Education Millennium*. 2017;19(12):292–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-292-296>
30. Тишков СВ, Блынская ЕВ, Алексеев КВ, Алексеев ВК. Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(1):28–41. Tishkov SV, Blynskaya EV, Alekseev KV, Alekseev VK. Features of risk analysis, assessment and control methods in pharmaceutical development. *Russian Journal of Biotherapy*. 2023;22(1):28–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-1-28-41>
31. Косенко ВВ, Болотова АВ, Гаврилов АС, Бунятян НД, Евтеев ВА, Шевченко АМ, Прокофьев АБ. Технология формирования таблеток-ядер сложной геометрической формы для покрытия оболочкой на примере поливитаминного препарата. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):179–89. Kosenko VV, Bolotova AV, Gavrilov AS, Bunyatyan ND, Evteev VA, Shevchenko AM, Prokofiev AB. A technology for forming tablet cores of complex geometric shapes for further coating, with a multivitamin product as a case study. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):179–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-179-189>
32. Карлина МВ, Косман ВМ, Кузнецова АИ, Балабаньян ВЮ, Фазылов МФ, Макарова МН и др. Лабораторный этап фармацевтической разработки воспроизведенного лекарственного препарата Роксадустат для перорального применения. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2024;(3):53–70. Karlina MV, Kosman VM, Kuznetsova AI, Balabanyan VYu, Fazylov MF, Makarova MN, et al. Laboratory stage of pharmaceutical development of a generic drug Roxadustat for oral use. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2024;(3):53–70 (In Russ.). EDN: [HRUEJZ](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-179-189)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.В. Карлина – идея публикации, обработка и систематизация данных, подготовка текста рукописи. В.М. Косман – обсуждение результатов, доработка текста рукописи. В.Г. Макаров, М.Н. Макарова – критический пересмотр текста рукописи и иллюстративного материала.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Marina V. Karlina conceived the study idea, processed and systematised data, and drafted the manuscript. Vera M. Kosman discussed the results and finalised the manuscript. Marina N. Makarova and Valery G. Makarov critically revised the manuscript and illustrative material.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Карлина Марина Валерьевна, канд. биол. наук / **Marina V. Karlina**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Косман Вера Михайловна, канд. фарм. наук / **Vera M. Kosman**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук / **Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук / **Valery G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 16.01.2025

После доработки 17.02.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 16 January 2025

Revised 17 February 2025

Accepted 16 April 2025