

Ефремова У.А.

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КРИТИЧНОСТИ АТТРИБУТОВ КАЧЕСТВА
ЛИПИДНЫХ НАНОНОСИТЕЛЕЙ МЕТОДОМ FMEA**

Научный руководитель: д-р фарм. наук, доц. Тернинко И.И.

*Кафедра фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
г. Санкт-Петербург*

Актуальность. Липидные наноносители (ЛНН) являются одной из самых перспективных и клинически успешных платформ для доставки нуклеиновых кислот. Однако сложность и многокомпонентность состава затрудняют применение стандартных подходов при контроле качества препаратов с их применением. Ряд подходов оценки критичности атрибутов качества представлены в руководстве Международного руководства по гармонизации (ICH Q9(R1)), но, как правило, они носят качественный или полуколичественный характер. В связи с этим актуальным является разработка алгоритма количественной оценки степени критичности атрибутов качества для ранжирования их влияния на эффективность и стабильность ЛНН.

Цель: провести количественную оценку критичности атрибутов качества липидных наноносителей методом FMEA, используя в качестве исходных данных результаты систематического анализа научной литературы.

Материалы и методы. В рамках данного анализа каждый потенциальный критический атрибут оценивали по трем параметрам: значимость (Severity, S) несоответствия, вероятность возникновения (Occurrence, O) и вероятность обнаружения (Detectability, D), выставляемая по 5-балльной шкале, где более высокий балл всегда соответствует более высокому риску: для серьезности – более тяжелые последствия, для вероятности возникновения – более высокая вероятность, для вероятности обнаружения – более низкая способность выявить отклонение. Для каждого потенциального критического атрибута рассчитывали приоритетное число риска (Risk Priority Number, RPN), как произведение трех параметров ($RPN=S*O*D$). Атрибуты с $RPN \geq 50$ классифицировали как критические атрибуты качества.

Результаты и их обсуждение. Рассчитанные значения RPN для 9 атрибутов качества липидных наноносителей представлены в таблице. Наибольший RPN (100) получен для эффективности инкапсуляции, что обусловлено высокими показателями значимости ($S=5$) и обнаруживаемости ($D=5$). Размер частиц ($RPN=80$), содержание мПНК ($RPN=75$), индекс полидисперсности ($RPN=64$) и липидный состав ($RPN=60$) также классифицированы как критические атрибуты качества (КАК). Зета-потенциал ($RPN=36$) отнесен к потенциальным КАК. Остаточные органические растворители ($RPN=18$), pH ($RPN=8$) и осмоляльность ($RPN=8$) признаны не КАК. Таким образом, количественная оценка RPN позволила дифференцировать атрибуты на три категории критичности, что обосновывает приоритетные параметры контроля.

Выводы. Методом FMEA была проведена количественная оценка критичности атрибутов качества липидных наноносителей. Было установлено, что наиболее критичным является параметр «Эффективность инкапсуляции», что согласуется с трендами, описанными в литературе. Предложенный подход может быть использован на ранних этапах разработки в рамках подхода «Quality by Design» для достижения целевого профиля качества продукта.