

**ПРОВЕДЕННЯ ОЦІНКИ ВПЛИВУ КРИТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРОЦЕСУ
НА КІНЦЕВИЙ ПРОДУКТ ПІД ЧАС ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР ПРЕПАРАТУ
З ВІТАМІНАМИ ГРУПИ В**

*Жидкова Т.М., Крутських Т.В.**

ПАТ "Фармак", м. Київ, Україна

*** Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Під час фармацевтичної розробки необхідно розробити препарат відповідної якості та процес його виробництва, щоб постійно отримувати продукцію із заданими функціональними характеристиками. Дослідження в процесі фармацевтичної розробки повинні підтвердити відповідність технологічного процесу та підготувати базу для масштабування цього процесу на виробництво, проведення валідації виробничого процесу та рутинного випуску препарату з постійним моніторингом параметрів процесу. Інформація та знання, отримані в ході фармацевтичної розробки, є основою для встановлення простору проектних параметрів, специфікацій та виробничого контролю, а також для управління ризиками для якості.

У процесі фармацевтичної розробки технологічного процесу препарату з вітамінами групи В, таблетки, вритих плівковою оболонкою, нами було проведено управління ризиками за якістю для планування якості продукту в процесі виробництва на всіх стадіях технологічного процесу.

Метою даного дослідження було провести аналізування ризиків при проведенні процесу одержання таблеток-ядер, а саме визначення, оцінювання, контролю та огляду ризиків для якості, отриманого продукту. Дослідження проводились на лабораторних серіях мас для таблетування, із попередньо визначеними параметрами, а саме: зовнішній вигляд, кількісне визначення, однорідність, вологість, кут укусу, плінність, фракційний склад, насипна густина. Для досліджень використовувався лабораторний роторний таблетковий прес з програмним керуванням та лабораторні прилади для визначення фізико-технологічних та хімічних властивостей одержаного таблетки-ядра, а потім і кінцевого продукту.

Були зазначені всі параметри процесу одержання таблеток-ядер, а потім відокремлено критичні параметри процесу та зазначені критичні параметри якості. Критичний параметр процесу - параметр процесу, мінливість якого впливає на критичний параметр якості і тому повинен підлягати контролю і моніторингу для того, щоб гарантувати, що процес призведе до отримання бажаної якості. Критичний параметр якості - фізичне, хімічне, біологічне або мікробіологічне особливості продукту, які повинні залишатися в межах відповідних меж або діапазону, для забезпечення бажаної якості продукту.

При проведенні досліджень проводилась визначення залежності параметрів якості від параметрів процесу (таблеткового пресу), для цього проводився відбір проб через кожні 100 таблеток враховуючи лабораторний масштаб. Дані проби аналізувались по показникам якості: зовнішній вигляд, середня маса, маса окремих ядер, стійкість на роздавлювання, стираність, геометричні розміри (висота), розпадання, однорідність вмісту, кількісне визначення, розчинність. Для розширення знань про властивості продукту в залежності від зміни характеристик таблеткової маси в широкому діапазоні, показники параметрів процесу були визначені можливі ризики та проведено їх обґрунтування впливу на якість кінцевого продукту. Далі була проведена оцінка впливу кожного ризику на якість кінцевого продукту для розробки дій щодо запобігання (мінімізування) виникнення ризиків, а також для підтвердження критичності параметрів.

На підставі результатів випробувань, проведених на етапі напрацювання експериментальних серій препарату з вітамінами групи В таблетки, вкриті плівковою

оболонкою були визначені критерії прийнятності для параметрів процесу та якості напівпродуктів, що використовувались при трансфері на виробництво, та в свою чергу при валідації. Нижче наведена оцінка ризиків процесу одержання таблеток ядер (таблиця 1).

Таблиця 1.

Оцінка ризиків технологічного процесу "Одержання таблеток-ядер"
препарату з вітамінами групи В, вкритих плівковою оболонкою

Критичний параметр	Можливий ризик з обґрунтуванням	Оцінка впливу на кінцевий продукт
Вихід на стадії	невідповідність кількості готового продукту	середній
<i>Параметри процесу:</i>		
Швидкість таблетування	неоднорідність маси таблетки-ядра	високий
	невідповідність стійкості на роздавлювання, стиранність, що в свою чергу впливає на розпадання та розчинення	високий
	збільшення витрат часу	середній
Швидкість пристрою наповнення (Fill-o-Matic) та форма зірочок	неоднорідність маси таблетки-ядра	високий
	різне зусилля пресування, що в свою чергу веде до неоднорідності висоти таблетки-ядра	високий
Глибина заповнення матриці, розмір копіру наповнення	невідповідність середньої маси таблетки-ядра	високий
Зусилля попереднього пресування та основного пресування	невідповідність стійкості на роздавлювання, стиранності, розпадання та висоти таблетки-ядра	високий
<i>Показники якості:</i>		
Зовнішній вигляд	невідповідність вимогам НД	високий
Середня маса	помилка дози діючих речовин	високий
Однорідність змісту	неоднорідний зміст діючих речовин	високий
Кількісне визначення	помилка дози діючих речовин	високий
Розчинність	невідповідне вивільнення діючих речовин	високий
Розпадання	невідповідне вивільнення діючих речовин	високий
Стиранність	невідповідність зовнішнього виду після покриття та фасування	високий
Стійкість на роздавлювання	невідповідність зовнішнього виду після покриття та фасування	високий
Геометричні розміри	проблеми при фасуванні, що веде до отримання невідповідного блістеру з продуктом	високий
Термін зберігання	погіршення технологічних параметрів та показників якості готового продукту	високий

На основі отриманих результатів для зниження рівня ризику до величини, визначеної як прийнятна ми встановили критичні точки і допуски для операційного контролю, а також специфікації напівпродукту та готового продукту. Після проведення аналізування ризиків ми склали звіт, щодо результатів виконаної ідентифікації, оцінювання й аналізування ризиків та відповідних подальших дій.

Проведені дослідження сприяли кращому розумінню процесу, оцінці його надійності та передбачуваності.