

УДК 615.356:453.6.012/04

Т. М. Жидкова, Т. В. Крутських¹

ПАТ «Фармак», м. Київ

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

МАСШТАБУВАННЯ ПРИ ТРАНСФЕРІ ТЕХНОЛОГІЇ ВІД РОЗРОБКИ ДО ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ

У статті представлено параметри масштабування та їх впливу на препарат «Вітаксон®» при перенесенні технологічного процесу, який розроблено в лабораторії, в умови промислового виробництва.

Масштабування проведено з використанням таких критеріїв, як необхідність використання на різних стадіях масштабування обладнання з однаковими принципами роботи, виявлення критичних показників якості сировини та готового продукту і критичних параметрів технологічного процесу, використання коефіцієнтів масштабування, збір даних по процесу та якості продукту.

Ключові слова: трансфер, технологія, масштабування технологічного процесу, таблетки.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У сучасних умовах при впровадженні розробки в виробництво велике значення має трансфер технології, який у фармацевтичній галузі є одним з етапів життєвого циклу лікарського засобу. Трансфер технології — логічна процедура, яка забезпечує передачу будь-якого процесу разом з документацією з лабораторії до виробництва [3, 4, 5, 8, 9].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Одним з важливих етапів трансферу технології від розробки до виробництва є масштабування. У міжнародній практиці виділяють три послідовні стадії масштабування. Лабораторна стадія — це стадія, на якій у лабораторних умовах проводяться наукові дослідження по розробці технологічного процесу лікарського препарату. Крім того, завданням цієї стадії є напруження дослідних зразків препарату для біологічних і перших фаз клінічних випробувань. Як правило, лабораторний масштаб серії складає від 1/1000 до 1/100 від промислового масштабу. Для серій проміжного масштабу, які необхідні для клінічних досліджень, часто використовую-

ють пілотну стадію, в ході якої лікарський препарат виробляється за допомогою процедури, що повністю відтворюється процес, який використовується для промислових серій. Зазвичай пілотний масштаб складає 1/10 промислової серії. Для виробництва комерційних (товарних) серій процес масштабується до остаточного промислового об'єму (промислова стадія) [1, 12, 12].

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРШЕНИХ РАНИШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Масштабування технологічного процесу для різних лікарських форм має свої особливості, правильне його проведення повинно гарантувати, що технологічний процес промислового виробництва препарату забезпечує відтворюваність лікарської форми від серії до серії, а випуск продукції відбувається із заданими показниками якості.

Для твердих лікарських форм масштабування з малого об'єму обладнання на велике — процес складний та може призводити до змін характеристик препарату, що характерно, як для виробництва в лабораторних умовах, так і для промислового виробництва. Вважається, що такі проблеми, головним чином, викликані використанням різних видів обладнання, а також можуть бути наслідком неправильної

© Жидкова Т. М., Крутських Т. В., 2015

екстраполяції результатів, що отримані в ході проведення досліджень дрібномасштабних процесів в лабораторії. Для коректного проведення масштабування необхідно враховувати критерії масштабування.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Мета даного дослідження полягала у визначенні параметрів масштабування та вивченні їх впливу на препарат «Вітаксон®» при перенесенні технологічного процесу, що розроблений на лабораторному обладнанні, в умови промислового виробництва.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами досліджень у даній роботі є: маса для таблетування для отримання препарату «Вітаксон»; таблетки-ядра (без покриття); параметри масштабування технологічного процесу; препарат «Вітаксон®», таблетки, розробка фірми «Фармак»; оригінальний препарат «Мільгамма®», таблетки, виробництво фірми «Вьорваг фарма», Німеччина [7, 10]. У процесі масштабування проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату. Як показники, що характеризують якість лікарського засобу, досліджували вологу, супровідні домішки, кількісне визначення діючих речовин.

Фармако-технологічні властивості напрацьованих таблеток визначали згідно методик ДФУ [2]. Порівняння профілів розчинення досліджуваного й оригінального препарату проводили згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України [6].

Для коректного масштабування нами враховувалися такі важливі критерії масштабування, як:

- використання обладнання з однаковими принципами роботи як в лабораторії, так і в промислових умовах;
- виявлення критичних властивостей компонентів та рецептури на ранніх стадіях розробки;
- ідентифікація критичних параметрів процесу на стадії пілотного виробництва;
- використання технічних моделей або коефіцієнтів масштабування;
- збір адекватних даних процесів та якості продукту, щоб повністю охарактеризувати кожне операційне обладнання (функціональну одиницю).

На самому початку проведення масштабування технологічного процесу нашого препарату, в лабораторії ПАТ «Фармак» було визначено критичні технологічні параметри для кожної

стадії виготовлення таблеток комплексу вітамінів групи В, вкритих оболонкою:

- на стадії отримання маси для таблетування:
 - кількість гранулюючої рідини (зволожувача);
 - швидкість обертання мішалки (імпеллера) змішувача-гранулятора;
 - швидкість обертання подрібнювача (чопера) змішувача-гранулятора;
 - час зволоження;
 - час грануляції;
 - температура припливного повітря в процесі сушки грануляту та температура продукту;
 - витрати повітря при сушці;
 - оптимальне значення залишкової вологи в грануляті під час сушки;
 - діаметр отворів сита для сухої грануляції;
- на стадії таблетування:
 - швидкість таблетування;
 - зусилля пресування;
- на стадії нанесення плівкової оболонки на таблетки-ядра:
 - швидкість обертання барабану;
 - швидкість розпилення розчину плівкового покриття;
 - об'єм та температура повітря, що подається;
 - розмір завантаження;
 - тиск повітря при розпиленні.

Для отримання лабораторних, пілотних, а також промислових серій препарату нами використовувалося обладнання однакового принципу роботи та дизайну: змішувач-гранулятор, сушка псевдо-зрідженого шару, сито-гранулятор, установка для нанесення плівкового покриття — виробник фірма «Glatt», Німеччина; таблетпрес роторного типу (Fette 1200 та Fette 2200) — виробник фірма «Fette», США. Напрацювання пілотних серій препарату та серій виробничого масштабу проводилися на виробничій дільниці цеху ПАТ «Фармак».

Препарат було напрацьовано в різних масштабах (4,72 кг – лабораторна серія, 11,80 та 47,25 кг – пілотна серія, 189,00 кг – виробнича серія) та отримано майже однакові значення показників гранулюючої здатності, а також здатності до таблетування.

При масштабуванні:

- в процесі отримання грануляту були використані змішувачи-гранулятори з високим зусиллям зсуву VG 10, VG 25, VG 100, VG 400, які ідентичні за принципом роботи і відрізняються за об'ємом завантаження, кількістю форсунок і продуктивності.

В процесі отримання грануляту в обладнанні великого розміру час зволоження був пропорційно збільшено в зв'язку з обмеженою кількістю портів (форсунок) зволоження, кількість розчинника було скореговано, виходячи з розміру завантаження; час грануляції після додавання гранулюючої рідини може залишатися незмінним, проте при використанні обладнання великих об'ємів час грануляції було збільшено при масштабуванні серій розміром 47,25 кг (105 000 тис.) та 189,00 кг (420 000 тис.);

- при сушці грануляту була проведена оптимізація розрахункових значень витрати повітря; температура вхідного повітря та температура продукту і значення залишкової вологи в грануляті в процесі масштабування залишалися незмінними незалежно від масштабів виробництва;
- процес таблетування усіх напрацьованих серій було здійснено на однакових таблетпресах роторного типу, які відрізнялися лише кількістю робочих станцій (32 та 47). Незважаючи на об'єм серії (4,72, 11,8 кг, 47,25 та 189,0 кг), нами було отримано таблетки-ядра з практично однаковими показниками параметрів таблетування;
- при нанесенні плівкового покриття пропорція між кількістю завантажених таблеток-ядер та глибиною барабану підтримували постійною для всіх масштабів виробництва; об'єм вхідного повітря залежав від розміру завантаження, а також властивостей розчину плівкового покрит-

тя; температури повітря та температури продукту підтримувалася постійною в усіх масштабах; швидкість розпилення, швидкість обертання барабану підбиралися таким чином, щоб вони не були занадто низькими та занадто високими. Ідеальний тиск повітря при розпиленні залежав від таких факторів, як: швидкість розпилення, концентрація та в'язкість розчину плівкового покриття.

На кожному етапі напрацювання нами проведено контроль показників якості, отримані результати наведено в табл. 1.

Результати контролю показників якості отриманих таблеток «Вітаксон®», вкритих оболонкою (лабораторна, дослідно-промислова, промислова серії), наведено в табл. 2.

З даних, що надані в табл. 1 і 2, видно, що показники якості маси для таблетування, таблеток-ядер, таблеток «Вітаксон®», вкритих оболонкою, серій різного масштабу відповідають необхідним критеріям. Таблетки, виготовленні при різних масштабах, показали майже співпадаючі характеристики розчинення. Для підтвердження якості, терапевтичної ефективності та безпеки препарату проводили порівняльні дослідження *in vitro* для оригінального препарату і препарату лабораторної, дослідно-промислової та промислової серій. Профілі розчинення препарату «Вітаксон®» всіх серій і оригінального препарату подібні в буферних розчинах з рН 1,2, 4,5 і 6,8.

Розроблена технологія отримання таблеток і масштабування даної технології в виробництво дозволяють виробляти препарат, відповідний всім вимогам ДФУ.

Таблиця 1

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ ТА ТАБЛЕТОК–ЯДЕР, ЩО ОТРИМАНІ В ПРОЦЕСІ МАСШТАБУВАННЯ

Найменування показників, од. вим.	Критерій прийнятності	Отримані результати, розмір серії, кг/шт			
		4,72 /10500	11,80/26 250	47,25/105 000	189,00/420 000
		лабораторна	дослідно-промислова		промислова
<i>Маса для таблетування</i>					
Плинність, г/с	3–10	2,45	2,36	2,81	2,57
Кут відхилення, град	25–42	38,5	37,5	41,4	40,2
Насипна густина, г/ мл	0,4–0,6	0,523	0,567	0,579	0,581
Насипна густина ущільнена, г/мл	0,5–0,6	0,614	0,672	0,684	0,691
Коефіцієнт Карра, %	12–16	15	16	15	16
<i>Таблетки-ядра</i>					
Середня маса таблеток-ядер, мг ± %	450 ± 5	450	451	450	450
Стійкість до роздавлювання, Н	70–85	98–187	78–123	71–119	82–132
Стираність, %	Не більше 3	0,12	0,15	0,17	0,13
Висота, мм ± %	4,5±1	4,49	4,49	4,53	4,48

**ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК «ВІТАКСОН®», ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ, ЩО
ОТРИМАНІ В ПРОЦЕСІ МАСШТАБУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ**

Показники якості	Вимоги специфікації	Розмір серії, кг			
		4,72/10500	11,80/26 250	47,25/105 000	189,00/420 000
		лабораторна	дослідно-промислова	промислова	промислова
Опис	Таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса таблеток, вкритих оболонкою, мг ± %	473 ± 5	477	473,5	476	472
Вода, %	2,0 - 4,0	3,75	3,78	3,76	3,85
Кількісне визначення (бенфотіамін), мг (піридоксину г/х), мг	вміст має бути від 95,0 до 105,0 мг	98,6/100,1	100,1/102,2	101,4/98,3	103,1/100,5
Розчинення таблеток (бенфотіамін), % (піридоксину г/х), %	не менше 75 % протягом 60 хвилин	99,7/100,1	97,7/100,3	98,18/96,2	100,3/101,6
Супутні домішки**:					
бенфотіамін		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
піридоксину г/х		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітки: ** супутні домішки: бенфотіамін: тіаміну гідрохлорид — не більше 0,5; тіаміномонофосфат — не більше 0,5 %; бензойна кислота — не більше 0,5 %; неідентифікована домішка — не більше 1 %; сума неідентифікованих домішок — не більше 1 %; сума всіх домішок — не більше 2,5 %; піридоксину г/х: піридоксалю гідрохлорид — не більше 0,5 %; неідентифікована домішка — не більше 1 %; сума неідентифікованих домішок — не більше 1 %; сума всіх домішок — не більше 1,5%.

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК**

1. Для трансферу технології від розробки до виробництва таблеток комплексу вітамінів групи В, вкритих оболонкою, проведено масштабування технологічного процесу в лабораторних, пілотних та виробничих умовах.

2. Масштабування проведено з застосуванням таких критеріїв, як необхідність використання на різних стадіях масштабування обладнання з однаковими принципами роботи, виявлення критичних показників якості сировини та готового продукту і критичних параметрів технологічного процесу, використання коефіцієнтів масштабування, збір даних по процесу та якості продукту, що дозволило визначити оптимальні параметри технологічного процесу промислового виробництва таблеток «Вітаксон®» з запланованими показниками якості.

3. Еквівалентність оригінального препарату і препарату лабораторної, пілотної та промислової серій, отриманих при масштабуванні, підтверджена порівняльними дослідженнями *in vitro*.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Берегових В. В. Перенос технології при створенні виробництва лікарственного препарату / В. В. Берегових, О. Р. Спицкий // Вестник РАМН. — 2013. — № 12. — С. 49–57.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 1-е вид. - Харків, 2001.- 556 с. (Доповнення 1. - 2004. - 520 с.; Доповнення 2. - 2008. - 620 с.; Доповнення 3. - 2009. - 280 с.; Доповнення 4. - 2011. - 540 с.).
3. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. - К. : МОЗ України, 2011. — 33 с.
4. Лікарські засоби. Валідація процесів. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2004.- К. : МОЗ України, 2004. — 11 с.
5. Попов А. Ю. Система аналізу ризику (HACCP) як перший шаг в переході к работе по правилам надлежащей производственной практики (GMP) / А. Ю. Попов, А. П. Мешковский // Фарматека. — 2002. — № 4. — С. 62-64.

6. Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії / В. Т. Чумак, О. П. Баула, А. І. Соловійов [та ін.]: метод. рекомендації. — К., 2007. — 42 с.
7. Electronic Medicines Compendium (eMC) [Електронний ресурс] – Режим доступу: www.resourceclinical.com/parenteral-drug-ther
8. ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development. ICH Harmonised Tripartite Guideline August 2009.
9. ICH Q9. Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline. November 2005.
10. Rote liste. – Frankfurt/Main: Verlag, 2007. – 559 p.
11. Technology Transfer. Good Practice Guide. ISPE. 2003
12. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. — 2011. — N 961.

УДК 615.356:453.6.012/04**Т. Н. Жидкова, Т. В. Крутских****МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРИ ТРАНСФЕРЕ ТЕХНОЛОГИИ ОТ РАЗРАБОТКИ ДО ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ**

В статье представлены параметры масштабирования и их влияние на качество препарата «Витаксон®» при переносе технологического процесса из лаборатории в условия промышленного производства.

Масштабирование проведено с использованием таких критериев, как необходимость использования на разных стадиях масштабирования оборудования с одинаковыми принципами работы, определении критических показателей качества сырья и готового продукта и критических параметров технологического процесса, использование коэффициентов масштабирования, сбор данных по процессу и качеству продукта.

Ключевые слова: трансфер, технология, масштабирование технологического процесса, таблетки.

UDC 615.356:453.6.012/04**T. M. Zhydkova, T. V. Krutskikh****SCALING UP AT TECHNOLOGY TRANSFER FROM DEVELOPMENT TO PRODUCTION OF FILM-COATED TABLETS OF VITAMINS B COMPLEX**

The article presents the scaling up parameters and their influence on the quality of the drug «Vitakson®» at the technological process transference from the laboratory to industrial production conditions.

The scaling up was conducted with the use of such criteria, as a necessity to use the equipment with identical operating principles at various stages of scaling, the exposure of critical quality indexes of raw materials and finished product and production process critical parameters, use of scaling coefficients, collection of processes and product quality adequate data.

Key words: transfer, technology, technological process scaling up, tablets.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра управління якістю НФаУ.
Тел. 057 68-56-71

Надійшла до редакції:

14.10.2015 р.