Планування трансферу технології очних крапель антиглаукомної дії з етапу фармацевтичної розробки у промислове виробництво

Якубчук О.М., Фетісова О.Г.*, Андрюкова Л.М.*
Кафедра управління якістю
**Кафедра промислової фармації та економіки, ІПКСФ*
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
lalsaf@mail.ru

Перенос (трансфер) технології - це діяльність, яка базується на передачі накопичених знань про лікарський препарат (ЛП) при переході на кожен послідуючий етап життєвого циклу продукції. Першим таким кроком у життєвому циклі нової продукції є перенос технології з розробки у дослідно-промислове виробництво, який при масштабуванні процесу повинен забезпечити досягнення у виробництві якості ЛП, що була закладена на стадії фармацевтичної розробки (ФР). На етапі планування переносу технології визначаються усі заходи, що необхідні для проведення та контролю процесу. Важливою часткою цих заходів є оцінювання на базі наукових знань про ЛП та процес повного набору визначених на стадії ФР критичних параметрів технологічного процесу, що можуть вплинути на якість готової продукції. Критичний параметр процесу – це параметр процесу, варіабельність якого може вплинути на критичний показник якості (готової та проміжної продукції), та який внаслідок цього має бути об’єктом моніторингу та контролю, щоб забезпечити необхідну якість отриманої в результаті процесу продукції.

Мета даної роботи - визначення критичних параметрів технологічного процесу комбінованих очних крапель (ОК) протиглаукомної дії, які будуть досліджуватися при масштабуванні лабораторної технології отримання ОК в умовах промислового виробництва, що допоможе успішно відтворити процес у потрібному масштабі та отримати якісний ЛП.

На даний час існують дві типові технологічні схеми виробництва ОК: виробництво ОК в полімерних контейнерах двох типів із застосуванням стерилізуючої фільтрації, або виробництво ОК у скляних флаконах із застосуванням теплової стерилізації/стерилізуючої фільтрації. Основні відмінності у технологічному процесі виробництва очних крапель із застосуванням скляних контейнерів полягають у методі стерилізації - теплова стерилізація або стерилізуюча фільтрація. Технологічні процеси із застосуванням полімерних контейнерів відрізняються у способі отримання контейнеру: пластмасові контейнери першого типу поступають на підприємство здебільше як стерильна продукція, які надалі наповнюють стерильними очними краплями, пластмасові контейнери другого типа отримують на підприємстві методом пакування офтальмологічних розчинів Blow-Fill-Seal packaging system (видуваюча-наповнююча-герметизуюча пакувальна система). Ці схеми, в основному, застосовують у виробництві ОК і на вітчизняних підприємствах.

Для встановлення критичних параметрів технологічного процесу виготовлення комбінованих ОК протиглаукомної дії нами проведений всебічний аналіз вимог до виробництва стерильних ЛП, стадій та операцій існуючих схем виробництва ОК, параметрів технологічного процесу виготовлення розроблюваних ОК, що отримані на стадії ФР. Різні типові технологічні схеми виробництва ОК передбачають різні умови виробництва та використання різного обладнання, що в свою чергу призводить до різного набору критичних параметрів технологічного процесу виготовлення ОК.

Загальними критичними параметрами технологічного процесу виготовлення комбінованих ОК протиглаукомної дії для обох схем є: *на стадії приготування розчину*: температура, час, послідовність розчинення, швидкість обертання мішалки, pH у процесі приготування розчину, кількість регулятора pH, кінцеве pH готового розчину ЛП, в'язкість розчину; *на стадії фільтрації:* перевірка фільтрів на герметичність, швидкість і час фільтрації відомого об'єму, різниця в тиску по різні сторони фільтра, мікробне навантаження розчину до стерилізації; *на стадії наповнювання флаконів*: точність дозування, параметри, що забезпечують якість укупорювання/герметичності.

Для очних крапель, що випускаються в скляних флаконах, поряд із загальними, визначений наступний перелік критичних параметрів технологічного процесу: режими мийки флаконів (температура води) і пробок (час мийки, ополіскування, різниця значень pH промивної води, чистота об'єктів, стерилізація); параметри стерилізації первинного пакування, мікробне навантаження первинного пакування після її обробки; режими стерилізації (час, температура, тиск).

Для ОК, що випускаються в полімерних флаконах це: підготовка первинного пакування для флаконів другого типу - температура формування, температура розчину при наповненні флаконів та зовнішній вигляд.

Дослідження показали, що для стерилізації розроблюваних ОК підходять обидва методи, як термічна стерилізація, так і стерилізуюча фільтрація. Також встановлено, що розроблювані ОК зберігають якість в обох типах (пластмасові та скляні флакони) первинного пакування. Таким чином, нами розроблено декілька технологій одержання комбінованих ОК, які можуть бути використані на вітчизняних підприємствах з різними типовими технологічними схемами виробництва ОК, і визначені критичні параметри техпроцесів.

Результати проведених досліджень з визначення критичних параметрів технологічного процесу необхідно застосовувати на етапі масштабування при трансфері лабораторної технології отримання комбінованих ОК протиглаукомної дії в промислове виробництво та встановити для них критерії прийнятності з урахуванням характеристик обладнання, варіацій промислового процесу та похибок вимірювань.