Підходи щодо схематизації технологічних процесів з метою оптимізації процедур розробки, впровадження та промислового виробництва лікарських засобів

Шакін Є.С, Ярних Т.Г., *д.ф.н., проф.*, Нікітюк В.Г., *к.ф.н., Ph.D.*
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
sh.e.s@list.ru

При фармацевтичній розробці лікарського засобу, впровадження його у виробництво, подальшому промисловому випуску особливе значення має технологія його виготовлення. Для того, щоб технологічний процес потенційно міг забезпечити якість та безпеку лікарського засобу при його виробництві, технологія виготовлення кожного продукту повинна, як мінімум:

a) бути правильно підібрана, вивчена та обґрунтована під час фармацевтичної розробки;

b) бути масштабована без зміни якості, безпеки та ефективності до рівня (розміру) промислових комерційних серій під час трансферу, підтверджена та доведена відтворюваність технології та достатність заходів з управління технологічним процесом за допомогою вілідаційних іспитів;

c) підтримуватися у незмінному та контрольованому валідаційному статусі впродовж всього подальшого періоду рутинного виробництва кожної комерційної серії.

Ці вимоги містяться як у діючих правилах GMP, так і в окремих нормативних вимогах, зокрема щодо фармацевтичної розробки [1,2,3].

Суттєву допомогу в розумінні технологічного процесу, в управлінні знаннями щодо нього, в його правильній побудові та в уніфікації для груп продукції або для лікарських форм можуть надати блок-схеми, діаграми «причина-наслідок» та інші інструменти, що було продемонстровано в окремих публікаціях [4]. Вони дозволяють систематизувати, схематизувати та уніфікувати всі чинники, пов’язані з технологічним процесом, в тому числі:

- відобразити логічну послідовність стадій та операцій технологічного процесу;
- правильно встановити критичні контрольні точки управління кожною операцією процесу;
- визначити умови ведення процесу з урахуванням специфіки кожної окремої операції;
- кваліфіклвано провести аналіз ризиків та обґрунтувати оптимальну систему моніторингів;
- реалізувати та/або обґрунтувати інші складові, пов’язані з системою PQS.

На більшості фармацевтичних компаній, в тому числі в лабораторіях з фармацевтичної розробки, формуються загальні блок-схеми технологічних процесів, які формалізуються у відповідних розділах реєстраційного досьє та виробничої документації. Однак, для цілей, що зазначені вище, загальні схеми частіш за все є мало інформаційними та потребують більшої деталізації. Тому уявляється доцільним розробка блок-схем окремих стадій технологічного процесу, які можуть містити не лише деталізацію вимог до кожної операції технологічного процесу, що регламентуються, а й визначати певний алгоритм дій

під час процесу. Приклад такої схеми, складеної для стадії підготовки сировини, що містить відповідний алгоритм та запропонованої для схематизації цієї стадії промислового виробництва твердих дозованих лікарських форм, представлений на рисунку 1.

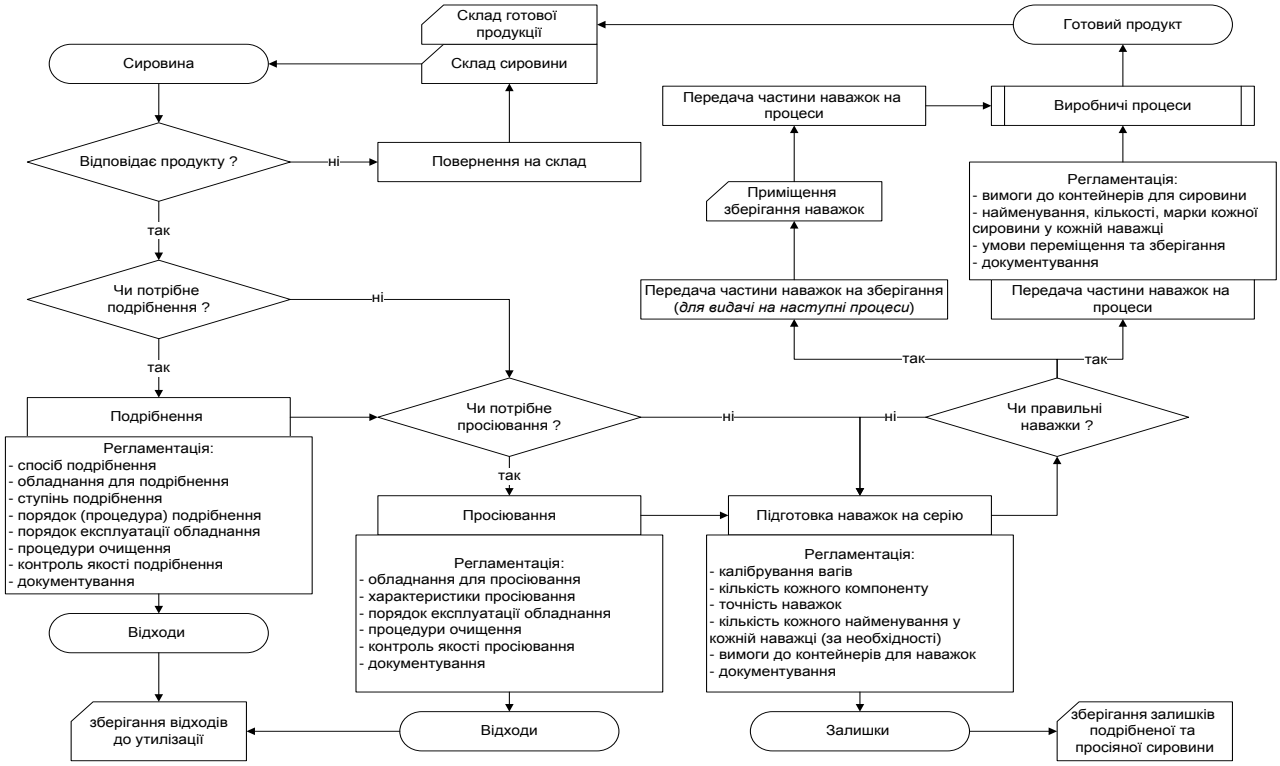

Рисунок 1

Приклад уніфікованої блок-схеми етапу підготовки сировини для промислового виробництва лікарських засобів (тверді дозовані лікарські форми)

Наведена схема, за необхідності, може бути розширена та наповнена додатковою важливою інформацією. Зокрема, можуть бути зазначені критично важливі одиниці обладнання, засоби вимірювальної техніки, технологічні середовища, інші дані, необхідні для демонстрації, регламентації та обґрунтування того, що технологічний процес є належним. Такі деталізовані схеми особливо доцільні при впровадженні у виробництво нових лікарських засобів та при перевірці технологічного процесу перед початком їх рутинного серійного виробництва (наприклад, для програми трансфера технології, для програми валідації процесу, тощо).

Література:

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. – 2015.
2. ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development (2009).
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика (затверджена наказом Міністерства охорони здоров’я України від 30.07.2015, № 478).
4. Никитюк В.Г., Шакина Т.Н. Некоторые рекомендации по использованию схем, диаграмм и матриц для регламентации технологического процесса // Фармацевтическая отрасль. Промышленное обозрение. – 2010. – № 3 (20). – С. 46-51.