

ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ РОЗРОБЦІ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ

Салій О.О., Мацюця К.Ф., Куришко Г.Г.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

Кафедра промислової фармації
saliy.oo@knutd.edu.ua, katia96@i.ua

Згідно досліджень, проведених Grand View Research, Inc., очікується, що світовий ринок гіалуронової кислоти досягне 15,4 мільярдів доларів до 2025 року. Такі фактори, як старіння організму, яке впливає на шкіру, внутрішні органи, суглоби, та бажання одержати швидкі та очевидні результати за короткий час, сприяють швидкому розвиненню ринку гіалуронової кислоти. Підвищення ожиріння, що призводить до остеоартриту та болю в суглобах, збільшило попит на ін'єкції гіалуронової кислоти для внутрішньо суглобового введення [1].

Розробка виробничого процесу — одна з головних складових частин фармацевтичної розробки якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів [2]. Але біотехнологічні засоби мають свою специфіку, що на сьогодні вже представлено в підходах до фармацевтичної розробки, джерел постачання та походження активних речовин, доведення ефективності дії, порядку реєстрації та подальшим розміщенням на ринку [3]. Важливо розглянути критичні параметри складу, а також існуючі режими виробничого процесу, щоб пояснити вибір виробничого процесу і підтвердити придатність компонентів [4].

Метою дослідження було визначення критичних параметрів у процесі масштабування технології розчину для ін'єкцій на основі гіалуронату натрію, створення системи контролю параметрів виробничого процесу, що дозволить виявити усі можливі ризики при виробництві якісних лікарських засобів.

Розчин для ін'єкцій на основі натрію гіалуронату застосовується при ураженні артрозом суглобів з пошкодженою поверхнею хряща і патологічною зміною синовіальної рідини. Розробку технології та масштабування виробництва препарату у формі розчину для ін'єкцій проводили із застосування зразків активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) натрію гіалуронату виробництва «Attix Pharmaceuticals», Канада. Гіалуронат натрію частково розчинний в сумішах органічних розчинників з водою, при концентрації спиртів не більше 50% і практично не розчинний в органічних розчинниках (спирти, ацетон і ефіри) та повністю відповідає вимогам ЕР [5].

1% розчин гіалуронат натрію високої молекулярної маси утворює в'язкий розчин. При розробці складу лікарської форми у якості стабілізатора та пролонгатора застосовували допоміжну речовину 1,4-бутандіол-дігліциділовий ефір (далі – БДДЕ). Технологія препарату розроблена з урахуванням властивостей компонентів, що входять до складу. При розробці технології та виробничого процесу розчину для ін'єкцій вивчали і аргументували різні умови і параметри приготування лікарського засобу.

Критичні параметри визначали для розробленої технології: в реактор завантажують воду для ін'єкцій кімнатної температури, вносять натрію хлорид, натрію дигідрофосфат дигідрату і динатрію гідрофосфат додекагідрат, ніалуронат натрію перемішують до повного розчинення. Завантажують стабілізатор 1,4-бутандіол- БДДЕ при перемішуванні та нагріві розчину до температури 40-60°C. Розчин витримують при перемішуванні та підтриманні температури протягом 2-4 годин для утворення стабілізованого натрію гіалуронату. Проводять дегазацію отриманого розчину, фільтрують, та розливають у скляні шприці та укупорюють. Проводять стерилізацію розчину в первинній упаковці, маркують та пакують у вторинну упаковку.

В результаті досліджень були визначені критичні параметри технологічного процесу, що можуть впливати на відтворюваність від серії до серії, функціональні характеристики та

якість лікарського препарату. При приготуванні 1% розчину натрію гіалуронату контролюється безпосередньо:

– На стадії приготування контроль вхідної сировини; підготовка обладнання; розрахунок завантажень; маси компонентів; швидкість перемішування; температура розчину; час і повнота розчинення компонентів препарату; відповідність якості напівпродукту вимогам специфікації; рН приготовленого розчину; фізико-хімічні показники якості розчину (зовнішній вигляд, прозорість, в'язкість, густина); кількісний вміст гіалуронату натрію; температурний режим зберігання розчину в реакторі.

– На стадії стабілізації – контроль температури розчину; кількість БДДЕ.

– На стадії дегазації – контроль прозорості та відсутності видимих пухирців повітря в розчині, опис та в'язкість.

– На стадії фільтрації – контроль цілісності фільтрів до і після фільтрації; тиск стисненого повітря при передавлюванні розчину препарату; ступінь забарвлення; прозорість розчину; температура та час фільтрації; час зберігання приготовленого розчину в реакторі перед наповненням в шприці.

– На стадії наповнення та укупорка контролюється об'єм, що витягається; цілісність комплектації попередньо наповненого шприця; об'єм наповнення шприця (робота дозуючого пристрою).

– На стадії стерилізації розчину проводиться контроль на механічні включення, супутні домішки, стерильність, оптимальний тиск, температура та час стерилізації. Після стерилізації проводять вторинний контроль на відсутність механічних включень, якісний і кількісний аналіз.

– На стадії маркування та пакування продукту контролюється кількість шприців у груповій упаковці; наявність інструкцій для медичного застосування в груповій упаковці; правильність маркування тарою етикеток; якість наклейки етикеток. Результати постадійного контролю виготовлення розчинів для ін'єкцій реєструються в спеціальному журналі за установленною формою. Критичні параметри контролю технологічного процесу розчину для ін'єкцій на основі гіалуронату натрію по кожній стадії наведено в таблиці.

Таблиця 1

**Критичні параметри процесу виробництва розчину
для ін'єкцій на основі гіалуронату натрію**

№ з/п	Стадія технологічного процесу	Критичний параметр	Метод контролю
1.	Зважування компонентів	Вода для ін'єкцій Наважки натрію гіалуронату, натрію хлориду, натрію дигідрофосфат дигідрату, динатрію гідрофосфату додекагідрату	Об'ємний Ваговий
2.	Приготування розчину	Час Температура Порядок завантаження Швидкість перемішування Повнота розчинення, однорідність рН розчину	Хронометричний Візуальний Візіальний Автоматичний Візуальний Потенціометрично
3.	Стабілізація розчину	Кількість БДДЕ Температура розчину Час стабілізації В'язкість	Ваговий Візуальний Хронометричний ДФУ 2.2.8

№ з/п	Стадія технологічного процесу	Критичний параметр	Метод контролю
4.	Дегазація розчину	Тиск вакууму Час дегазації Прозорість В'язкість	Візуальний Хронометричний Візуальний ДФУ 2.2.8
5	Фільтрація розчину	Температура розчину Оптимальний тиск Цілісність фільтрів Матеріал мембрани Рейтинг фільтру	Хронометричний Візуальний Автоматичний Документальний Документальний
6.	Наповнення та укупорка	Об'єм наповнення Герметичність укупорки Цілісність попередньо заповненого шприців Контроль на механічні вклучення	Ваговий Автоматичний Автоматичний Автоматичний
7.	Стерилізація розчину	Температура Час стерилізації Тиск	Візуальний Хронометричний Автоматичний
8.	Пакування в пачки	Якість маркування та пакування Кількість шприців	Візуальний Рахунковий

Для підтвердження, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, гарантує відтворюваність і якість препарату від серії до серії, необхідно проводити валідацію технологічного процесу за основними критичними параметрами. Так як основна мета валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів є документоване підтвердження того, що технологічний процес виробництва стерильних лікарських засобів, функціонування систем та обладнання, які його забезпечують, дії персоналу у повній мірі відповідають своєму призначенню і відбуваються в межах встановлених параметрів, що призводить до отримання лікарських засобів відповідно до встановлених специфікацій та характеристик якості у відповідності до вимог GMP [4].

Таким чином, визначено критичні параметри технологічного процесу розчину для ін'єкцій на основі гіалуронату натрію та методи контролю досліджуваних параметрів. Встановлено, що при виробництві стерильних лікарських засобів майже всі стадії є критичними, їх потрібно постійно контролювати і перевіряти, щоб отримати якісний продукт.

Перелік використаної літератури

1. Гіалуронова кислота для лікування суглобів: уколи (ін'єкції), види препаратів, ціни [Електронний ресурс] // Здоровий спосіб життя. – 2018. – Режим доступу: zsz.pp.ua/gialuronova-kislota-dlya-likuvannya-suglobiv-ukoliinyekcii-vidi-preparativ-cini/.
2. Салий Е.А. Разработка технологии получения и масштабирования процесса производства капсул рибавирина / Салий Е.А., Литка В.В., Лось А.В. // Український біофармацевтичний журнал, 2010. – №1 (6). – С.4-9.
3. Салій О.О. Маркетинговий аналіз особливостей ринку медичних імунобіологічних препаратів / Салій О.О., Омельченко Ж.М. // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічноактивних речовин: збірник наукових праць, том 2 / за заг. ред. А.Ф. Попова – Київ: КНУТД, 2018. – С.10-17.
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2016 [затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. № 798]. – К.: МОЗ України, 2016. – 358 с.
5. Sodium Hyaluronate. European Pharmacopoeia 9th, vol. 2 // European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9.0th ed. Strasbourg, 2016. – P.3583-3585