

УДК 615.456.1: 615.011.4+615.072

А. М. Гой

ПАТ «Фармак»

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТУ «СІНАРТА» ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Обґрунтовані та експериментально досліджені технологічні аспекти оптимізації виробництва препарату «СІНАРТА» для парентерального введення. У ході експерименту встановлено, що виробництво здійснюється в асептичних умовах із стерильних вихідних речовин та матеріалів з використанням стерильної фільтрації для ампули А та кінцевої термічної стерилізації для ампули Б. Обґрунтована технологія препарату «СІНАРТА» для парентерального введення забезпечує показники якості згідно з фармакопейними вимогами та МКЯ.

Ключові слова: технологічний процес; асептичне виробництво; стерильна фільтрація; кінцева стерилізація в герметичній упаковці; препарат «СІНАРТА» для парентерального введення

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Запальні хвороби опорно-рухового апарату (синусити, артрити, остеоартрити) інфекційного і запального походження є одними з найпоширеніших патологій сучасності. За умови неефективної терапії для певних вікових і гендерних груп вони загрожують неминучою інвалідністю. Тому створення нестероїдних протизапальних препаратів, лікарських форм загальної дії є актуальною науково-практичною проблемою фармацевтичної галузі, оскільки їх парентеральне застосування не приводить до розвитку побічних дій (у порівнянні зі стероїдними препаратами), насамперед, з боку шлунково-кишкового тракту. Застосування активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) Глюкозаміну сульфату зумовлює не тільки проти-запальну дію, а й природне відновлення ушкоджених кісткової та хрящової тканин уражених суглобів.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

За останні роки в Україні і світі спостерігається збільшення кількості запальних захворювань опорно-рухового апарату. Так, за даними МОЗ України кількість запальних захворювань ревматичного походження в нашій країні досягла понад 3 млн. Практично ураженим є кожен 16-й житель, якого через 6-10 років чекає інвалідність. Економічні збитки у зв'язку з втратою працездат-

ності при ревматичних захворюваннях в осіб працездатного віку постійно зростають, отже це є серйозною медико-соціальною, державною та науково-практичною проблемою, що потребує раціонального вирішення [4].

Поряд із зазначеною проблемою раціональне використання ефективних і безпечних лікарських засобів стає актуальним завданням охорони здоров'я і фармацевтичної опіки дітей і дорослих, хворих на ревматоїдний артрит [1, 2, 3].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Ефективність і безпека застосування Глюкозаміну сульфату у лікуванні остеоартрозів обґрунтовані даними наукових оглядів [1, 5, 6, 8], а також декількома мета-аналізами клінічних досліджень, проведеними Т. Е. McAlindon [6] за підтримки Національного Інституту здоров'я США. У ході досліджень оцінювались ефективність і безпека застосування Глюкозаміну сульфату і Хондроїтину сульфату у лікуванні остеоартрозів. За результатами експериментальних досліджень була підтверджена терапевтична ефективність застосування Глюкозаміну сульфату у лікуванні остеоартрозів при лікуванні ОА у дослідженні з використанням різних критеріїв відбору хворих та важкості патогенезу і методів оцінки. У ході дослідження не виявлені негативні результати застосування випробовування лікарських форм Глюкозаміну сульфату (у тому числі і парентерального введення) [1, 5, 8].

© Гой А. М., 2016

**ОПТИМАЛЬНИЙ СКЛАД ПРЕПАРАТУ ГЛЮКОЗАМІНУ СУЛЬФАТУ, 200 мг/мл,
РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА**

Вхідний інгредієнт	Кількісний вміст	Функціональне призначення вхідних інгредієнтів
<i>Ампула А</i>		
Глюкозаміну сульфат натрію хлорид (у перерахунку на глюкозаміну сульфат)	251,3 мг 200,0 мг	Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ), діюча речовина
Лідокаїну гідрохлорид	5,0 мг	Діюча речовина
1 М розчин кислоти сірчаної	0,004 мл	Регулятор рН середовища
Вода для ін'єкцій	До 1 мл	Розчинник для приготування препарату для парентерального введення
<i>Ампула Б</i>		
Діетаноламін	24 мг	Органічний розчинник, який регулює рН середовища при змішуванні ампул А+Б
Вода для ін'єкцій	до 1 мл	Розчинник для приготування препарату для парентерального введення

На основі теоретичного аналізу ефективності застосування Глюкозаміну сульфату у лікуванні запальних хвороб опорно-рухового апарату можна констатувати, що фармацевтична розробка і промислове впровадження нових ефективних лікарських форм для парентерального введення є перспективними.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Обґрунтування технологічних аспектів оптимізації виробництва препарату «СІНАРТА» для парентерального введення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Методологія проектного менеджменту та оцінки ризиків технологічного процесу [7, 9, 10], якісний і кількісний хімічний аналіз, стандартні методики ГРХ (ДФУ 1, 2 вид), статистична обробка та аналіз результатів експериментального дослідження якості промислового виробництва препарату «СІНАРТА» для парентерального введення.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

У процесі експериментального дослідження проектування оптимізації технологічного процесу одержання препарату «СІНАРТА» для парентерального введення впроваджені основні принципи та методологія проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм [7, 10].

Для оптимізації промислового впровадження препарату «СІНАРТА» використано розроблену універсальну інтегровану модель циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ІСН. При проектному моделюванні враховані технологічні аспекти створення препарату

«СІНАРТА» для парентерального введення та спеціальні вимоги до асептичного і стерильного виробництва. Виробництво стерильної продукції залежно від способу досягнення стерильності на основі настанов GMP та ВООЗ поділяють на наступні категорії: виробництво, при якому продукція кінцево стерилізується в герметизованій первинній упаковці; виробництво, при якому препарати стерилізуються фільтрацією; виробництво в асептичних умовах із стерильних вихідних речовин та матеріалів. Відповідно до настанов з GMP ЄС технологічні процеси парентеральних лікарських форм підрозділяють на дві категорії: виробництво, при якому продукція кінцево стерилізується в укуповореній (герметично) первинній упаковці і виробництво в асептичних умовах на деяких або на всіх стадіях.

Для визначення специфіки технологічного процесу враховані фізико-хімічні властивості АФІ Глюкозаміну сульфату. Концентрація Глюкозаміну сульфату в препараті відповідає терапевтично ефективній концентрації, підтвердженій даними доказової медицини і складає 200 мг/мл. З літературних джерел відомо, що стабільними солями Глюкозаміну сульфату є Глюкозаміну сульфат динатрію хлорид і Глюкозаміну гідрохлорид. Для розробки препарату нами була вибрана субстанція Глюкозаміну сульфату динатрію хлорид у концентрації 251,3 мг/мл в перерахунку на Глюкозаміну сульфат 200 мг/мл. Субстанція Глюкозаміну сульфату динатрію хлорид – білий або майже білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді, мало розчинний в метанолі, практично не розчинний в ацетоні та етанолі. Розробка проводилася з використанням субстанції Глюкозаміну сульфату динатрію хлориду фірми «Bioiberica», Іспанія, яка повністю відповідає вимогам USP і

**ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТУ «СІНАРТА» ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
ВВЕДЕННЯ ДО І ПІСЛЯ ФІЛЬТРАЦІЇ РОЗЧИНУ**

Фільтр	Розчин ампули А			
	Показники до фільтрації			
	прозорість	кольоровість	pH	концентрація С (г/мл)
«Dura pore»	Не витримує	Не інтенсивніше еталону В ₅	2,39	Глюкозаміну сульфату натрію хлориду 254,75 лідокаїну гідрохлориду 5,13
«Milligard»	Не витримує	Не інтенсивніше еталону В ₅	2,39	Глюкозаміну сульфату натрію хлориду 254,75 лідокаїну гідрохлориду 5,13
Фільтр	Показники після фільтрації			
	прозорість	кольоровість	pH	концентрація С (г/мл)
	«Dura pore»	Прозорий	Не інтенсивніше еталону В ₅	2,50
«Milligard»	Прозорий	Не інтенсивніше еталону В ₅	2,50	Глюкозаміну сульфату натрію хлориду 266,91 лідокаїну гідрохлориду 5,38
Фільтр	Розчин ампули Б			
	Показники до фільтрації			
	прозорість	кольоровість	pH	концентрація С (г/мл)
«Dura pore»	Не витримує	Не інтенсивніше еталону Y ₇	10,92	Діетаноламіну 23,99
«Pes»	Не витримує	Не інтенсивніше еталону Y ₇	10,92	Діетаноламіну 23,99
«N66»	Не витримує	Не інтенсивніше еталону Y ₇	10,92	Діетаноламіну 23,99
Фільтр	Показники після фільтрації			
	прозорість	кольоровість	pH	концентрація С (г/мл)
	«Dura pore»	Прозорий	Безбарвний	10,98
«Pes»	Прозорий	Безбарвний	10,98	Діетаноламіну 24,17
«N66»	Прозорий	Безбарвний	11,0	Діетаноламіну 23,35

регуляторній документації FDA. Розроблений оптимальний склад препарату Глюкозаміну сульфату, 200 мг/мл, розчин для ін'єкцій промислового виробництва під назвою «СІНАРТА» представлений у табл. 1.

На основі застосування методу оцінки ризиків технологічного процесу встановлено, що одним із потенційно критичних параметрів у розробці розчинів для ін'єкцій є процес фільтрації нерозфасованого розчину, при якому фільтруючий матеріал може впливати на такі показники, як «Прозорість», «Кольоровість», pH, «Кількісне визначення». У зв'язку з цим були проведені випробовування таких марок фільтрів:

Для розчину ампули А:

- Марка «Dura pore» фірми «Millipore» з фільтруючим матеріалом полівініліденфторид (рейтинг 0,45 мкм і 0,22 мкм).
- Марка «Milligard» фірми «Millipore» з фільтруючим матеріалом змішані ефіри целюлози (рейтинг 0,45 мкм і 0,22 мкм).

Для розчину ампули Б:

- Марка «Dura pore» фірми «Millipore» з фільтруючим матеріалом полівініліденфторид (рейтинг 0,45 мкм і 0,22 мкм).
 - Марка «Propor Pes» і «Prepor Pes» фірми «Pall» з фільтруючим матеріалом поліефірсульфону (рейтинг 0,45 мкм і 0,22 мкм).
 - Марка «N66» фірми «Pall» з фільтруючим матеріалом нейлон (рейтинг 0,45 мкм і 0,22 мкм).
- Результати визначення основних показників якості препарату «СІНАРТА» для парентерального введення до фільтрації і після фільтрації з використанням випробовуваних фільтрувальних матеріалів представлені в табл. 2.

За результатами проведених випробувань найбільш прийнятним для розчину ампули А є фільтри марки «Dura pore» фірми «Millipore» з фільтруючим матеріалом полівініліденфторидом, а для розчину ампули Б – фільтри марки «Dura pore» фірми «Millipore» або «Pall» з фільтруючим матеріалом полівініліденфторидом і фільтри мар-

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТУ ПІДБОРУ ТЕРМІЧНОЇ СТЕРИЛІЗАЦІЇ ДЛЯ АМПУЛИ Б

Показники до стерилізації				Показники після стерилізації			
прозорість	кольоровість	pH	С (г/мл)	прозорість	кольоровість	pH	С (г/мл)
прозорий	безбарвний	10,9	23,4 мг/мл	прозорий	безбарвний	10,7	23,6 мг/мл

ки «Prorog Pes» і «Prepor Pes» фірми «Pall» з фільтруючим матеріалом поліефірсульфоном.

Наступним етапом фармацевтичної розробки був процес вибору методів термічної стерилізації препарату в ампулах. З літературних джерел відомо, що розчин діючої речовини Глюкозаміну сульфату, яка відноситься до хімічного класу аміновуглеводів, при високих температурах змінює структуру і колір. У ході лабораторного експерименту нами було встановлено, що при стерилізації ампули А в режимі температури 121° С, починаючи з 8 хвилини, розчин препарату змінює колір, набуваючи темно-коричневого забарвлення, і показник «Опис» не відповідає вимогам МКЯ.

Отже, технологічний процес виробництва препарату виключає проведення термічної стерилізації і повинен проходити в асептичних умовах із стадією стерилізуючої фільтрації для розчину ампули А.

Результати експерименту підбору термічної стерилізації для розчину ампули Б представлені в табл. 3.

Таким чином, результати експерименту показали, що стерилізація при температурі 121° впродовж 15 хвилин ампули Б з розчином діетаноламіну не призводить до значущої зміни показників якості згідно з фармакопейними вимогами та специфікацією.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

На основі теоретичного аналізу наукових джерел встановлено, що фармацевтична розробка і промислове впровадження препарату «СІНАРТА» для парентерального введення є перспективними для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату.

За результатами експериментального дослідження розроблено оптимальний склад та обґрунтовані технологічні аспекти оптимізації препарату «СІНАРТА» для парентерального введення, підібрані умови фільтрації і стерилізації розчинів ампули А та ампули Б. У ході експерименту встановлено, що виробництво ампули А залежно від способу досягнення стерильності відноситься до категорії виробництва, яке здійснюється в асептичних умовах із стерильних вихідних речовин та матеріалів з використанням стерильної

фільтрації. Виробництво ампули Б відноситься до категорії виробництва, яке здійснюється в асептичних умовах із стерильних вихідних речовин та матеріалів з кінцевою термічною стерилізацією. Обґрунтована технологія препарату «СІНАРТА» для парентерального введення забезпечує показники якості згідно з фармакопейними вимогами та МКЯ.

Перспективами подальшого розвитку напрямку досліджень є прикладні дослідження універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів по ІСН.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аннефельд М. Новые данные о глюкозамине сульфате при остеоартрите / М. Аннефельд // Науч.-практ. ревматол. – 2005. – № 4. – С. 76-80.
2. Бойко Я. Є. Сучасне лікування ювенільного ревматоїдного артриту: ера біологічної терапії / Я. Є. Бойко // Дитячий лікар. – 2012. – № 1-2. – С. 14-24.
3. Волох Д. С. Місце нестероїдних протизапальних засобів на фармацевтичному ринку України та їх роль при лікуванні захворювань кістково-м'язової системи / Д. С. Волох, В. В. Довжук, В. І. Чуєшов / Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: 36. наук. статей. – Вип. XV. – Запоріжжя, 2006. – Т. 2. – С. 370-377.
4. Волох Д. С. Раціональне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів у ревматології / Д. С. Волох, В. В. Довжук, В. І. Чуєшов // Запоріжський мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 57-58.
5. Egger M. Bias in meta analysis detected by a simple, graphical test / M. Egger, G. Davey Smith, M. Schneider, C. Minder // BMJ. – 1997. – Vol. 315. – P. 629-634.
6. McAlindon T. E. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis / T. E. McAlindon, M. P. La Valley, J. P. Gulin, D. T. Felson // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 1469-1475.
7. Project Management Methodologies Explained [Электронный ресурс] / PROGEST SMART

- 2013 – Режим доступа: <https://www.projectsmart.co.uk/project-management-methodology-explained.Php>
8. Sterne J. A. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publication and other biases in meta analysis / J. A. Sterne, M. Egger, G. D. Smith // *BMJ*. – 2001. – Vol. 323. – P. 101-105.
 9. Toward Higher QA: From Parametric Release of Sterile Parenteral Products to PAT for Other Pharmaceutical Dosage Forms // *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 66 (4). – P. 371-391.
 10. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series № 908). – Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. – P. 99-112.

УДК 615.456.1: 615.011.4+615.072

А. И. Гой

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТА «СИНАРТА» ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Обоснованы и экспериментально исследованы технологические аспекты оптимизации производства препарата «СИНАРТА» для парентерального введения. В ходе эксперимента установлено, что производство осуществляется в асептических условиях из стерильных исходных веществ и материалов с использованием стерильной фильтрации для ампулы А и конечной термической стерилизации для ампулы Б. Обоснованная технология препарата «СИНАРТА» для парентерального введения обеспечивает показатели качества согласно фармакопейных требований и МКЯ.

Ключевые слова: технологический процесс; асептическое производство; стерильная фильтрация; конечная стерилизация в герметичной упаковке; препарат «СИНАРТА» для парентерального введения

UDC 615.456.1: 615.011.4+615.072

A. I. Goy

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF OPTIMIZATION OF PRODUCTION PROCESS OF THE DRUG “SINARTA” FOR PARENTERAL ADMINISTRATION

The technological aspects of optimization of production preparation SINARTA for parenteral introduction have been carried out. It is set during experiment, that a production comes true in aseptic terms from sterile initial substances and materials with the use of sterile filtration for an ampoule A and eventual thermal sterilization for the ampoule of B. Reasonable technology of preparation SINARTA for parenteral introduction provides the indexes of quality concordantly pharmacopeias requirements and specifications.

Key words: technological process; aseptic production; sterile filtration; eventual sterilization in the impermeable packing; preparation SINARTA for parenteral introduction

Адреса для листування:

04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел. 80444968700.

E-mail: a.goy@farmak.ua, G_Vosk@ukr.net.

ПАТ «Фармак»

Надійшла до редакції 05.01.2016 р.