

УДК 615.22:615.456.5

А. М. Гой, М. І. Борщевська, Г. Л. Воскобойнікова

ПАТ «Фармак»

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ АСЕПТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА СУЧАСНИХ ВИСОКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ РЕКОМБІНАНТНИХ БІЛКІВ У ФЛАКОНАХ І КАРТРИДЖАХ

Висвітлені фармакологічні аспекти забезпечення якості асептичного виробництва сучасних високотехнологічних парентеральних препаратів рекомбінантних білків у флаконах і картриджах. За результатами проведених експериментальних досліджень доведена відтворюваність фармакологічних показників якості виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів у флаконах і картриджах на основі інтегрованого застосування принципів проектного менеджменту та інновацій фармінжинірингу промислової фармації. Здійснена статистична обробка результатів дослідження підтверджує одержання якісного фармацевтичного продукту Фармасуліну Н.

Ключові слова: технологічний процес; асептичне виробництво; високотехнологічні препарати для парентерального введення; проектний менеджмент; фармінжиніринг

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У сучасних умовах актуалізації імпортозаміщення і створення нових високоефективних лікарських засобів вітчизняного виробництва для якісного лікарського забезпечення населення подальшої значущості набувають науково-методичні підходи до фармацевтичної розробки і промислового виробництва нових високотехнологічних ін'єкційних лікарських засобів на основі впровадження належної виробничої практики, міжнародних стандартів промислового фармацевтичного виробництва у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності та принципами проектного менеджменту.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Перспективи промислового виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів якісно змінились. На думку сучасних науковців і практиків промислової фармації у сфері виробництва парентеральних лікарських засобів, в асептичних умовах ускладнюються регуляторні вимоги, зокрема, щодо гарантій абсолютно сте-

рильних умов процесу виробництва та пакування асептичних фармацевтичних продуктів [3].

В умовах впровадження належної практики виробництва лікарських засобів на фармацевтичному підприємстві необхідне формування комплексної системи управління проектами для створення сприятливих умов для модернізації фармацевтичного виробництва, інноваційного менеджменту та управління проектами розвитку [2, 4].

Якість фармацевтичних препаратів регламентують і гармонізують технологічні процеси промислового виробництва парентеральних лікарських форм регуляторні вимоги WHO, EMA, FDA [6, 8].

Оптимізація фармацевтичного виробництва ін'єкційних препаратів, модернізація дільниць (ін'єкційних дільниць – ІД) здійснюється відповідно до стандартів GMP. Проектний менеджмент ІД включає асептичне і стерильне виробництво, починаючи з миття, стерилізації матеріалів з наступним асептичним виробництвом, завершаючи кінцевою стерилізацією фармацевтичного продукту, або стерильною фільтрацією, розливом і пакуванням в асептичних умовах, також включає можливість асептичного виробництва парентеральних лікарських форм у флаконах і картриджах, ліофілізованих розчинів у флаконах від 2 до 50 мл [1, 5].

© Гой А. М., Борщевська М. І., Воскобойнікова Г. Л., 2016

Аналізуючи результати Aseptic Live Show промислового виробництва парентеральних лікарських засобів підприємств фармацевтичної галузі, які спеціалізуються на виробництві автоматичних і асептичних пакувальних машин, необхідно відмітити, що ситуація докорінно змінилась. Це зумовлено протиріччями між принципами старого і нового фармацевтичного інжинірингу. Новий фармацевтичний інжиніринг потребує нових технологічних і нестандартних рішень, спрямованих на скорочення часу дезінфекції і сушки емкостей для парентеральних лікарських засобів. Збільшується попит на ізольовані технологічні лінії для промислового виробництва парентеральних препаратів, які застосовуються в ендокринології, онкології, рідких, суспензійних та емульсійних систем, а також ліофілізованих асептичних фармацевтичних продуктів [3].

Фармацевтичні препарати, які не підлягають стерилізації (видам стерилізації – термічної, хімічної, фільтраційної, радіаційної), зокрема біоорганічні препарати, рекомбінантні білки, готують в асептичних умовах з подальшим використанням інноваційних методик: хроматографічним розділенням, застосуванням спеціальних хроматографічних колонок [7].

Саме тому обґрунтування фармакотехнологічних аспектів забезпечення якості асептичного виробництва є важливим етапом фармацевтичної розробки та промислового впровадження сучасних високотехнологічних парентеральних препаратів.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Актуальним залишається проектування раціональних інжинірингових моделей технологічних процесів промислового впровадження високотехнологічних препаратів рекомбінантних білків для парентерального введення.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Обґрунтування відтворюваності фармакотехнологічних показників для забезпечення якості асептичного виробництва сучасних високотехнологічних парентеральних препаратів рекомбінантних білків у флаконах і картриджах.

Методологія проектного менеджменту і моделювання технологічного процесу [2, 4], якісний і кількісний хімічний аналіз, стандартні методики ГРХ (ДФУ 1, 2 вид.), статистична обробка та аналіз результатів експериментального дослідження якості промислового виробництва препаратів Фармасулін Н у флаконах і картриджах для парентерального введення.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відтворюваність фармакотехнологічних показників і показників якості виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів у флаконах і картриджах при впровадженні авторського проекту «Універсальна інтегрована модель циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів по ІСН»[®] на основі інтегрованого поєднання принципів проектного менеджменту та інновацій фармінжинірингу промислової фармації забезпечується результатами валідаційних випробовувань технологічних процесів на прикладі асептичного виробництва препарату Фармасулін Н у флаконах і картриджах.

Імітація процесу виробництва інсулінів у картриджах з використанням поживного середовища TSB на ін'єкційній дільниці (ІД) № 4 на одній модельній серії виробництва інсулінів, на прикладі препарату Фармасулін Н розчин для ін'єкцій 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджі, яка враховує особливості виробництва даного фармацевтичного продукту. Валідаційні випробовування асептичного процесу заповнення картриджів ґрунтуються на проведенні планових досліджень – симуляції асептичного процесу при використанні поживного середовища (періодичність 6 ± 1 місяців), запланованих протоколом 01-04-AAA- МФТР-2.0 на ін'єкційній дільниці (ІД) № 4. Метою валідаційних випробовувань є одержання переконливих результатів, які з високим ступенем вірогідності підтвердять, що процес виготовлення, фільтрації, наповнення, укупорки і обкатки картриджів забезпечує необхідний рівень стерильності продукту відповідно до вимог СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

Алгоритм валідаційних випробовувань процесу асептичного заповнення картриджів включає тестування таких стадій: підготовка виробничих приміщень (01-04-МФТР-1); підготовка устаткування (01-04-МФТР-2); підготовка сировини і матеріалів (01-04-МФТР-3); підготовка розчину (01-04-МФТР-4); фільтрація коригента (01-04-МФТР-4.1); фільтрація розчину (01-04-МФТР-5); наповнення, укупорка та обкатка картриджів (01-04-МФТР-6); наповнення, укупорка та обкатка картриджів, виконання асептичних маніпуляцій (01-04-МФТР-7); перевірка картриджів на герметичність (01-04-МФТР-8); візуальна інспекція і сортування наповнених картриджів (01-04-МФТР-9); мікробіологічний моніторинг під час технологічного процесу (01-04-МФТР-10); інкубування наповнених зразків (01-04-МФТР-11); інспекція картриджів (01-04-МФТР-12); перевірка ростових властивостей поживного середовища (01-04-МФТР-13).

Таблиця 1

**МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ІНСУЛІНУ
В ПРЕПАРАТІ «ФАРМАСУЛІН Н» РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ 100 МЕ/МЛ ПО 3 МЛ
У КАРТРИДЖАХ**

C, мг	n	\bar{x} , мг	S ²	S	P	Довірчий інтервал	$\bar{\epsilon}$, %
100	5	100.62	0.26	0.26	95	100,62±0,31	0,31

Таблиця 2

**МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ІНСУЛІНУ
В ПРЕПАРАТІ «ФАРМАСУЛІН Н» РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ 100 МЕ/МЛ ПО 5 МЛ
У ФЛАКОНАХ**

C, мг	n	\bar{x} , мг	S ²	S	P	Довірчий інтервал	$\bar{\epsilon}$, %
100	5	100.56	0.23	0.24	95	100,56±0,27	0,28

Метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту інсуліну в препараті «Фармасулін Н» у картриджах, «Фармасулін Н» у флаконах на основі здійсненої статистичної обробки результатів дослідження підтверджують одержання якісного фармацевтичного продукту (табл. 1, 2).

Ефективність впровадження «Універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів по ІСН»[®] також підтверджена результатами дослідження стабільності у зберіганні високотехнологічних препаратів: Фармасулін Н розчин для ін'єкцій 100 МЕ/мл по 3 мл у картриджах, Фармасулін Н розчин для ін'єкцій 100 МЕ/мл по 5 мл у флаконах, виготовлених на ІД № 4. Дослідження стабільності у зберіганні препаратів Фармасулін Н по 3 мл у картриджах, Фармасулін Н розчин для ін'єкцій 100 МЕ/мл у флаконах проводили в умовах довгострокових випробувань у порівнянні з референтним препаратом Інсулін людський, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл у флаконах і картриджах.

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Обґрунтування фармакотехнологічних аспектів забезпечення якості асептичного виробництва є важливим етапом фармацевтичної розробки та промислового впровадження сучасних високотехнологічних парентеральних препаратів.

За результатами проведених експериментальних досліджень доведена відтворюваність фармакотехнологічних показників якості виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів у флаконах і картриджах на основі інтегрованого застосування принципів проектного менеджменту та інновацій фармінжинірингу промислової фармацевції. Здійснена статистична обробка результатів дослідження підтверджує одержання якісного фармацевтичного продукту Фармасуліну Н

розчин для ін'єкцій 100 МЕ/мл у флаконах і картриджах.

Перспективами подальшого розвитку напрямку досліджень є розробка і промислове впровадження препаратів Інсуліну пролонгованої дії на основі універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів по ІСН.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Гой А. М. Научно-методические подходы к разработке и промышленному производству новых високотехнологических парентеральных лекарственных средств / А. М. Гой // Modern Science – Moderní věda. – Praha. – České Republika, Nemoros. – 2015. – № 1. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до журн.: <http://sried.at.ua>
2. Костюк Г. В. Шляхи регламентації процесу управління проектами в умовах інтегрованої системи управління якістю / Г. В. Костюк, Я. М. Деренська // Сьогодення та майбутнє фармацевції: тез. доп. Всеукр. конгр. 16-19 квіт. 2008 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 534.
3. Перспективы производства стерильных препаратов изменились // Фармац. отрасль. – 2015. – № 1 (48). – С. 36-39.
4. Формування комплексної системи управління проектами у фармацевтичному виробництві в умовах впровадження належної виробничої практики: [метод. рекомендації] / О. В. Посилкіна, Г. В. Костюк, Я. М. Деренська. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 28 с.
5. A Review on parenteral production technology / B. Venkateswara Reddy, B. Rasmitha Reddy, K. Navaneetha, V. Sampath Kumar // Intern. J. of Pharmacy and Biol. Sci. (IJPBS). – 2013. – Vol. 3, Issue 1. – P. 596-610.
6. FDA and Pharmaceutical Manufacturing Research Projects / Jeffrey T. Macher, Jack-

- son A. Nickerson. [Электронный ресурс] – Доступ с экрана: <http://apps.olin.wustl.edu/faculty/nickerson/results>.
7. Lippincott K. Williams. Remington, the Science & Practice of Pharmacy, Parenteral Preparation, 20th ed., Vol. I. – Philadelphia: ISE publication, 2000. – 804 p.
8. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 37 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 615.22:615.456.5

А. М. Гой, М. И. Борщевская, Г. Л. Воскобойникова

ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА АСЕПТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА СОВРЕМЕННЫХ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ ВО ФЛАКОНАХ И КАРТРИДЖАХ

Освещены фармакотехнологические аспекты обеспечения качества асептического производства современных высокотехнологичных парентеральных препаратов рекомбинантных белков во флаконах и картриджах. По результатам проведенных экспериментальных исследований доказана воспроизводимость фармакотехнологических показателей качества производства высокотехнологичных парентеральных препаратов во флаконах и картриджах на основе интегрированного применения принципов проектного менеджмента и инноваций фарминжиниринга промышленной фармации. Статистическая обработка результатов исследования подтверждает получение качественного фармацевтического продукта Фармасулина Н.

Ключевые слова: технологический процесс; асептическое производство; высокотехнологические препараты для парентерального введения; проектный менеджмент; фарминжиниринг

UDC 615.22:615.456.5

A. M. Goy, M. I. Borshevskaya, G. L. Voskoboynikova

PHARMACOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF PROVIDING OF QUALITY OF ASEPTIC PRODUCTION OF MODERN HI-TECH PARENTERALLY PREPARATIONS OF RECOMBINANT PROTEINS IN SMALL BOTTLES AND CARTRIDGES

In the article the pharmacotechnological aspects of providing of quality of aseptic production of modern hi-tech parenterally preparations of recombinant proteins are reflected in small bottles and cartridges. On results undertaken experimental studies the well-proven producibility of pharmacotechnological indexes of quality of production of hi-tech parenterally preparations is in small bottles and cartridges on the basis of the integrated application of principles of project management and innovations of pharmengineering of industrial pharmacy. Realizable statistical treatment of research results confirms the receipt of quality pharmaceutical product of Pharnasuline H.

Key words: technological process; aseptic production; hi-tech parenterally preparations; project management; pharmengineering

Адреса для листування:

04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел. (044) 496-87-00.

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

ПАТ «Фармак»

Надійшла до редакції 17.05.2016 р.