

Mūsdienīga pieeja gatavo zāļu formu izstrādē

*Oksana Brante*¹, *Alise Meijere*², *Ilze Bārene*³

¹ *Saules aptieka, Zāļu gatavošanas nodaļa, Latvija*

² *Olainfarm, Gatavoto zāļu formu laboratorija, Latvija*

³ *Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija*

Ievads. Termins “plānotā kvalitāte” jeb *Quality by Design (QbD)* strauji kļūst par svarīgu un plaši izmantotu tehnoloģisko paņēmieni farmaceitisko produktu izstrādē. Plānotā kvalitāte ir sistēmiska pieeja farmaceitiskā produkta izstrādē, kura, sākot no precīzi definēta mērķa līdz gatava produkta izveidei, balstās uz pārbaudītiem zinātniskiem datiem un procesu dziļu izpratni. Zāļu formu tradicionālajā izstrādē eksperimentu plānošana un parametru izvēle galvenokārt ir empīriskā, izmantojot tikai teorētiskas zināšanas un pieredzi, bet kvalitāte tiek noteikta, testējot gatavu produktu. Tomēr par mūsdienu pieeju tiek uzskatīta plānotā kvalitāte – sistēma, kura nodrošina produkta kvalitāti jebkurā tā izstrādes un ražošanas stadijā. Lai arī *QbD* principa ieviešanai vajadzīgi lielāki ieguldījumi, tomēr vēlāk ražošanā tiek ietaupīts laiks, jo nav “zemūdens akmeņu” problēmas, kura parasti parādās ražošanas procesā.

Daudzās Eiropas valstīs *QbD* pieeja gatavo zāļu formu izstrādē tiek aktīvi izmantota. Arī Latvijā zāļu ražotāji šo pieeju pēta un pakāpeniski ievieš ražošanas praksē. Šajā pētnieciskajā darbā tiks apskatīta zāļu formas receptūras izstrāde, izmantojot licencētu programmu *Smatrix Fusion QbD*. Šis ir pirmais AS *Olainfarm* mēģinājums izmantot šo programmu zāļu produkta izstrādē.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Mērķis ir, izmantojot licencētu programmu *Fusion QbD*, izstrādāt starptautiskām prasībām atbilstošu ģeneriskā zāļu produkta receptūru. Noskaidrot palīgvielu polivinilpirolidona (PVP), nātrija kroskarmelozes (Na *croscarmellose*) un mikrokristāliskās celulozes (MKC) optimālo daudzumu tablešu receptūrā.

Rezultāti. Pēc tablešu šķīšanas datu ievades programma *Fusion QbD* izveidoja šķīšanas likni katrai aktīvajai vielai (API1 un API2) gan laboratorijā iegūto tablešu sērijām, gan references preparātam. Pēc līdzības faktora aprēķiniem ($F2$ no 50 līdz 100) tika izveidotas 2D un 3D diagrammas, kurās var redzēt grafiski attēlotu kopsakarību starp palīgvielu daudzumu un līdzības faktoru $F2$. No diagrammām ar kursoru var interaktīvi “nolasīt” palīgvielu procentuālo saturu jebkurā interesējošā diagrammas punktā. Programma atrada optimālās palīgvielu kombinācijas un aprēķināja labāko rezultātu, kurās MKC ir 23,6%; nātrija kroskarmeloze – 5% un PVP – 7%. Tika iezīmēta arī izstrādes telpa (*Design Space*), uz kuru var balstīties, ja nepieciešams mainīt palīgvielu attiecību, bet saglabāt produkta kvalitāti.

Secinājumi. Programma ir paredzēta eksperimentu plānošanai, tehnoloģiskās telpas (*Design Space*) aprēķinu veikšanai un datu apstrādei. Programmas *Fusion QbD* izmantošana atvieglo zāļu formu izstrādi un palīdz precizēt palīgvielu sastāvu. Izveidotā tabletes receptūra nodrošina līdzības faktora $F2$ atbilstību vadlīniju prasībām: izstrādājamās zāļu formas un references produkta līdzības faktora $F2$ vērtība ir starp 50 un 100.

Darba mērķis – izstrādāt starptautiskām prasībām atbilstošu ģeneriskā zāļu produkta receptūru, izmantojot licencētu programmu *Fusion QbD*, – ir sasniegts. Programmas *Fusion QbD* izmantošanas iespējas zāļu izstrādē ir solis uz priekšu *QbD* principa ieviešanai farmaceitiskajā rūpniecībā.

