

ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА РІДКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ «ПІКОСЕН»

© В. К. Яковенко, В. А. Георгіянц, І. А. Вишневецький¹

Національний фармацевтичний університет, Харків

¹ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Житомир

Резюме: розроблено валідаційний майстер-план та проведено супутню валідацію технології виробництва рідкого лікарського засобу «Пікосен®». Визначено критичні стадії та критерії прийнятності технологічного процесу. Проведені тести підтвердили можливості відтворення параметрів технологічного процесу і забезпечення стабільних показників якості проміжного і готового продукту.

Ключові слова: валідація, технологічний процес, критерії прийнятності.

Вступ. Валідація технологічного процесу є важливим елементом системи забезпечення якості при виробництві лікарських засобів і активних фармацевтичних інгредієнтів. Процедура валідації була вперше представлена в правилах GMP FDA в 1987 році окремим додатком, який після того двічі переглядали та доповнювали. На сьогодні валідацію процесів розглядають як складову системи забезпечення якості і тісно пов'язана з аналізом та управлінням ризиками з якості та застосуванням системи моніторингу технологічного процесу (Process Analytical Technology – PAT) [4, 6, 7].

При проведенні валідації вітчизняні фармацевтичні компанії керуються національним стандартом СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та Додатком 15 цієї настанови. Згідно з вимогами Додатку 15, основні аспекти валідаційної діяльності складаються з планування валідації, документації, кваліфікації, валідації процесу, валідації очищення, контролю змін, ревалідації [2, 3].

Результативність валідації пов'язана з організацією технологічного процесу. Операції технологічного процесу повинні здійснюватися за чітко встановленими методиками. Валідація технологічного процесу надає документальне підтвердження того, що процеси здатні постійно забезпечувати отримання готової продукції потрібної якості [1, 8].

Ми розробили новий рідкий лікарський засіб для перорального застосування «Пікосен®», до складу якого входить натрію пікосульфат та екстракт сени. За результатами проведеної фармацевтичної розробки визначено оптимальний склад препарату та технологічні параметри виробництва, розроблено методи контролю якості та проведено валідацію аналітичних методик

[5]. Оральні краплі «Пікосен®» пройшли державну реєстрацію та виробляються ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир.

Мета роботи – проведення валідації технологічного процесу виробництва лікарського засобу «Пікосен®», краплі оральні.

Для нових процесів виробництва перспективна валідація має бути завершена до дистрибуції та продажу лікарського препарату, якщо таке неможливо, потрібно валідувати процеси під час серійного виробництва, тобто проводиться супутня валідація [1, 3, 8].

Методи дослідження. Ми провели супутню валідацію процесу виробництва крапель «Пікосен®», досліджували три серії підряд промислового об'єму. Передбачуваний розмір серії препарату складає (500,0±1,25) кг або (19417±97) флаконів.

Виробництво здійснював кваліфікований персонал під контролем керівного персоналу відповідно до регламентуючої документації: виробничої рецептури, технологічної інструкції / протоколу виробництва, інструкції / протоколу з упаковки. Підготовку виробничих приміщень і технологічного обладнання проводять відповідно до затверджених стандартних робочих методик. Технологічну схему процесу виробництва препарату «Пікосен®», краплі оральні, наведено на рисунку 1.

Виробництво та пакування серії здійснювали згідно з ІПВ/25 «Інструкція / протокол із виробництва серії препарату «Пікосен®» та ІПП/25/11 «Інструкція / протокол з пакування серії препарату «Пікосен®», краплі оральні по 25 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній паці».

Натрію пікосульфат, листя сени екстракт сухий, сорбіт (Е 420), натрію метилпарагідроксибензоат, розчин кислоти хлористоводневої 2 %,

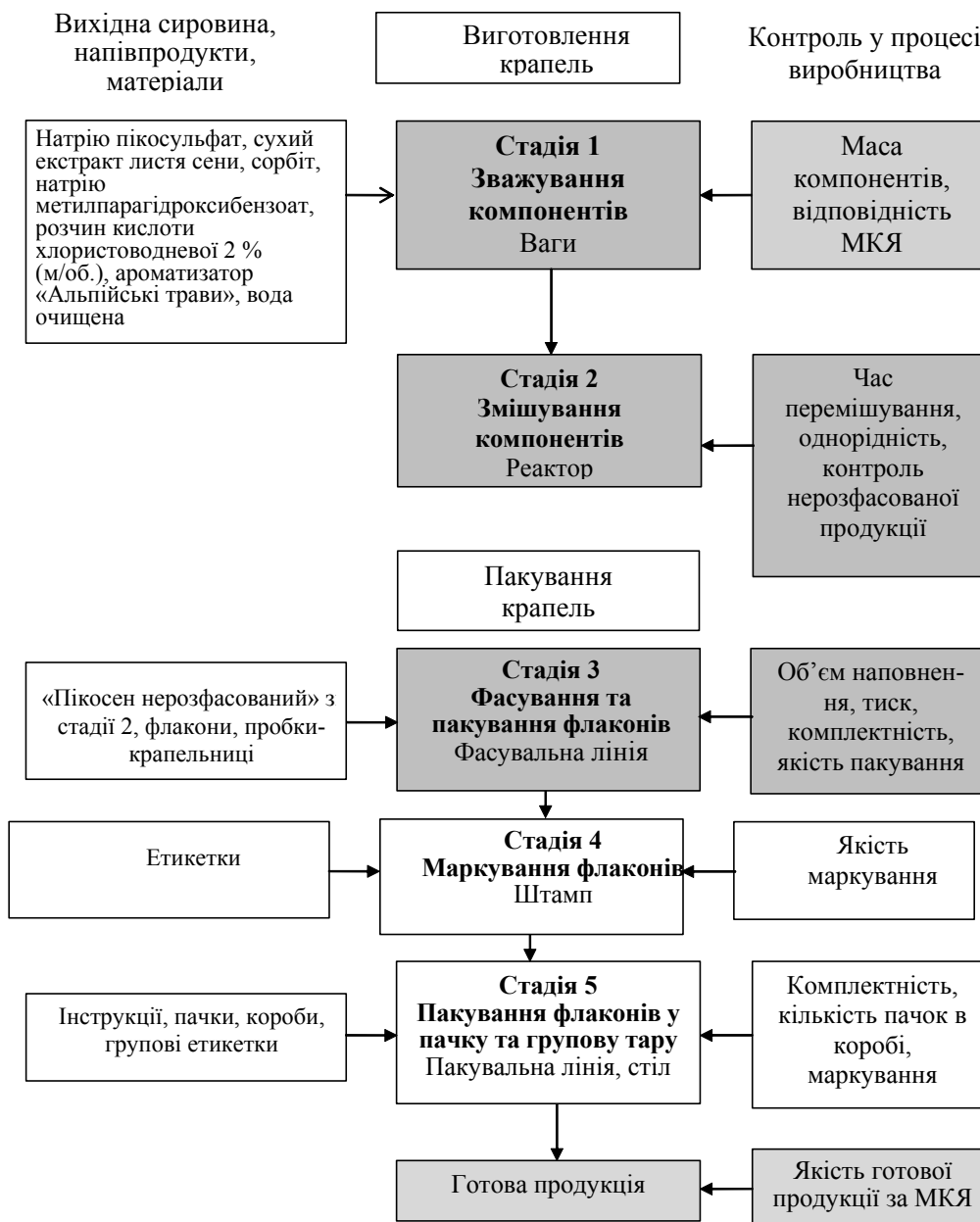


Рис. 1. Технологічна схема виробництва препарату «Пікосен®», краплі оральні.

ароматизатор «Альпійські трави А:221.089» та воду очищену у кількості зважують послідовно на вагах. Наважки поміщають у пересувні ємності.

Відважену воду очищену завантажують у реактор, додають відважений сорбіт та проводять перемішування. В отриманий розчин послідовно завантажують та перемішують до повного розчинення попередньо відважені натрію пікосульфат, натрію метилпарагідроксибензоат, сени листя екстракт сухий, розчин кислоти хлористоводневої 2 %. Останнім розчиняють ароматизатор «Альпійські трави А:221.089» і проводять перемішування розчину протягом 30(±5) хв.

Проводять відбір проби згідно з СРМ «Порядок проведення відбору проб проміжної/нерозфасованої продукції» та контроль якості нерозфасованої продукції.

Нерозфасовану продукцію перевантажують до пересувних ємностей та передають до зони зберігання нерозфасованої продукції або на фасування на стадію 3.

«Пікосен нерозфасований» фасують на фасувальній лінії по 25 мл у флакони типу ФВ-25-18-ОС, закупорюють пробками-крапельницями та кришками типу КВ-18. Контролюють об'єм вмісту пакування.

На флакони наклеюють етикетку. Контролюють якість маркування.

Кожний флакон разом з інструкцією для медичного застосування або листком-вкладишем вкладають в пачку із картону. Контролюють якість пакування та комплектність. Проводять відбір проби згідно з СРМ «Порядок проведення відбору проб готової продукції» та контроль якості готової продукції згідно з МКЯ.

Після отримання позитивного результату аналізу готову продукцію передають до зони зберігання складу готової продукції.

Відбір проб та специфічні випробування проводили на технологічній стадії «Змішування компонентів». Технологічна стадія «Зважування компонентів» є досить легкокерованою. Техно-

логічна стадія «Фасування та пакування» охоплена на етапі кваліфікації обладнання. Технологічні стадії «Маркування» та «Пакування у пачку та групову тару» є досить легкокерованими.

Валідаційні дослідження промислових серій препарату проведено згідно з ВМП «Дільниця з виробництва рідких та м'яких лікарських засобів. Валідаційний майстер-план». Перед проведенням валідації технологічного процесу виробництва препарату «Пікосен®» проведено валідацію аналітичних методів контролю якості.

Результати й обговорення. Параметри, що контролюються в процесі валідації технології препарату «Пікосен®», наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Критичні стадії та параметри технологічного процесу препарату «Пікосен®»

| Стадія технологічного процесу | Критичний параметр технологічного процесу, що підлягає валідації | Критерій прийнятності |
|-------------------------------------|--|-------------------------|
| Стадія 1. Зважування компонентів | Маса компонентів | Відповідно ТІ/ПВ |
| Стадія 2. Змішування компонентів | Час перемішування, | Відповідно ТІ/ПВ |
| | Однорідність | Специфічний тест |
| | Контроль нерозфасованої продукції | Відповідно специфікації |
| Стадія 3. Фасування та пакування | Об'єм фасування | Відповідно ІУ/ПУ |
| | Якість пакування | Відповідно ІУ/ПУ |

Плановий моніторинг якості води очищеної здійснюється в точках її використання згідно зі стандартною робочою методикою, що регламентує періодичність, точки відбору і допустимі межі мікробіологічної контамінації. Контроль води за хімічними показниками здійснюється згідно з планом-графіком контролю якості води очищеної.

Плановий мікробіологічний моніторинг здійснюється згідно зі стандартною робочою методикою, що регламентує порядок проведення

мікробіологічного контролю. Результати по кожній пробі з висновками вносяться в протокол мікробіологічного контролю.

Визначення вмісту діючих речовин проводили після закінчення часу перемішування шляхом відбору проб з 10 рівновіддалених точок реактора. У відібраних зразках визначали вміст натрію пікосульфату та гідроксиантраценових глікозидів (сенозидів). Результати аналізу наведено в таблицях 2 та 3.

Таблиця 2. Протокол контролю вмісту натрію пікосульфату в препараті «Пікосен нерозфасований»

| № точки відбору зразка | Вміст натрію пікосульфату за специфікацією | Результати аналізу | Оцінка відповідності вимогам специфікації |
|---------------------------------|--|--|---|
| 1 | від 7,13 до 7,88 мг в 1 мл | 7,41 | відповідає |
| 2 | | 7,38 | відповідає |
| 3 | | 7,42 | відповідає |
| 4 | | 7,53 | відповідає |
| 5 | | 7,52 | відповідає |
| 6 | | 7,57 | відповідає |
| 7 | | 7,55 | відповідає |
| 8 | | 7,35 | відповідає |
| 9 | | 7,39 | відповідає |
| 10 | | 7,40 | відповідає |
| Статистична обробка результатів | | $X_{\text{сеп.}} = 7,452$ $S^2 = 0,006673$ $S_x = 0,025639$ $\Delta x = 0,183$ $\varepsilon = 2,46 \%$ | |
| Критерій прийнятності: RSD < 6% | | RSD = 1,09 % | |

Таблиця 3. Протокол контролю вмісту гідроксиантраценових глікозидів у препараті «Пікосен нерозфасований»

| № точки відбору зразка | Вміст гідроксиантраценових глікозидів за специфікацією | Результати аналізу | Оцінка відповідності вимогам специфікації |
|---------------------------------|--|---|---|
| 1 | від 0,55 до 0,80 мг в 1 мл | 0,60 | відповідає |
| 2 | | 0,61 | відповідає |
| 3 | | 0,61 | відповідає |
| 4 | | 0,59 | відповідає |
| 5 | | 0,60 | відповідає |
| 6 | | 0,59 | відповідає |
| 7 | | 0,59 | відповідає |
| 8 | | 0,60 | відповідає |
| 9 | | 0,61 | відповідає |
| 10 | | 0,59 | відповідає |
| Статистична обробка результатів | | $X_{\text{сер.}} = 0,599$ $S^2 = 0,000076$ $S_x = 0,002769$ $\Delta x = 0,019$ $\varepsilon = 3,3 \%$ | |
| Критерій прийнятності: RSD < 6% | | RSD = 1,46 % | |

Результати валідаційних випробувань на стадії «Змішування компонентів» свідчать про однорідність розчину у всьому об'ємі реактора. Значення відносного стандартного відхилення (RSD) значно менші допустимого максимально-

го значення та досить наближені один до одного при визначенні обох діючих речовин.

Зведені дані контролю якості трьох валідованих серій нерозфасованого лікарського засобу «Пікосен®» наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати контролю якості нерозфасованого лікарського засобу «Пікосен®»

| Найменування показника | Вимоги специфікації | Результати за серіями | | |
|---|--|-----------------------|------------|------------|
| | | 10112 | 20212 | 30212 |
| Опис | Рідина оранжево-коричневого кольору з характерним ароматним запахом, солодкувата на смак | Відповідає | Відповідає | Відповідає |
| Густина | Від 1,010 до 1,050 г/см ³ | 1,041 | 1,037 | 1,04 |
| pH | Від 5,3 до 6,7 | 6,05 | 5,85 | 6,02 |
| Показник заломлення | Від 1,347 до 1,355 | 1,351 | 1,352 | 1,35 |
| Кількісне визначення Натрію пікосульфат | Від 7,13 до 7,88 мг в 1 мл препарату | 7,45 | 7,79 | 7,41 |
| Гідроксиантраценові глікозиди | Від 0,55 до 0,80 мг в 1 мл препарату | 0,59 | 0,75 | 0,75 |
| Натрію метилпара-гідроксибензоат | Від 1,80 до 2,20 мг в 1 мл препарату | 2,05 | 1,96 | 2,05 |

Висновки. Валідація процесу виробництва препарату «Пікосен®», краплі оральні, підтвердила можливість відтворення параметрів технологічного процесу і забезпечення при цьому ста-

більних показників якості. Отримані результати валідації технології «Пікосену®» можна вважати задовільними.

Література

1. Валідація в производствe лекарственных средств / [В. В. Береговых, Н. В. Пятигорская, В. В. Беляев и др.]. – М. : Издательский дом «Русский врач», 2010. – 286 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2 – X.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний

центр», 2008. – 620 с.

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов [та ін.]. – Київ, МОЗ України, 2010. – 169 с.

4. Попов А. Ю. Валидация процессов. Новый подход FDA / А. Ю. Попов // Чистые помещения и технологические среды. – № 1. – 2009. – С. 32–36.

5. Яковенко В. К. Валидація методики кількісного визначення натрію пікосульфату у складних краплях «Пікосен» / В. К. Яковенко, В. А. Георгіянець // Управ-

ління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5 (25). – С. 17–22.

6. FDA, Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices (Rockville, MD, Jan. 2011).

7. Mike Long. FDA's New Process Validation Guidance: Industry Reaction, Questions, and Challenges / Mike Long, Hal Baseman, Walter D. Henkels // Pharmaceutical Technology. – 2011. – Vol. 35. – P. 16–23.

8. Nash R. A. Pharmaceutical process validation; Third edition / R. A. Nash, A. H. Wachter. – 2003. – 883 p.

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЖИДКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ПИКОСЕН»

В. К. Яковенко, В. А. Георгіянець, И. А. Вишнеvский¹

Национальный фармацевтический университет, Харьков

¹ООО «ДКП «Фармацевтична фабрика», Житомир

Резюме: разработан валидационный мастер-план и проведена сопутствующая валидация технологии жидкого лекарственного средства «Пикосен®». Определены критические стадии и критерии приемлемости технологического процесса. Проведенные тесты подтвердили возможность воспроизведения параметров технологического процесса и обеспечения стабильных показателей качества промежуточного и готового продукта.

Ключевые слова: валидация, технологический процесс, критерии приемлемости.

VALIDATION OF PRODUCTION PROCESS FOR THE LIQUID DRUG «PICOLEN»

V. K. Yakovenko, V. A. Heorhiyants, I. A. Vyshnevskiy¹

National University of Pharmacy, Kharkiv

¹«SCE «Pharmaceutical factory» Co Ltd, Zhytomyr

Summary: the validation master-plan was worked out, and the accompanying validation of manufacturing technology for the liquid medicine «Picosen»® was carried out. The critical stages and acceptability criteria of technological process were determined. Results of conducted tests confirmed the possibility of parameters recreation of manufacturing procedure and ensuring the stable indices of intermediate and final product's quality.

Key words: validation, technological process, criteria of acceptability.