

УДК 615.014.2:001.891.5:615.453.6:615.32

Т. В. Крутських<sup>1</sup>, А. С. Шаламай<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків<sup>2</sup>ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ

## ВАЛІДАЦІЯ КРИТИЧНИХ СТАДІЙ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК АЛЬТАБОР

*У статті наведено результати проведення валідаційних випробувань технологічного процесу виробництва таблеток альтабор. Згідно отриманих даних встановлено, що визначені значення критичних параметрів технологічного процесу виробництва таблеток альтабор та умови їх проведення дозволяють стабільно і гарантовано отримувати напівпродукти та готову продукцію, які відповідають параметрам якості встановлених діючим нормативним документом.*

**Ключові слова:** валідаційні випробування, критерії придатності, технологічний процес, таблетки альтабор.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Останнім часом наша країна робить великі кроки щодо інтеграції в Європейське співтовариство. І промислові підприємства фармацевтичної галузі у тому числі зараз орієнтовані на випуск продукції високої якості, яка досягається, в першу чергу, дотриманням при виробництві лікарських препаратів правил належної виробничої практики [8]. Стандарти та керівні документи свідчать, що частина вимог GMP, виконання яких буде гарантувати, що технічні засоби, допоміжні системи, обладнання, технологічні процеси, аналітичні методики постійно будуть забезпечувати випуск і контроль готової продукції згідно затверджених специфікацій, міститься в проведенні валідації [3,4].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Для проведення валідації частіше за всього застосовують експериментальний підхід, який може містити [7]:

- екстенсивне випробування продукції;
- випробування, які відображають умови виробничого процесу;
- провокаційні випробування;
- контроль параметрів процесу (переважно фізичний).

Однією з найбільш практичних форм процесу валідації (в основному для виробництва

нестерильної продукції) – це випробування продукції в більшому об'ємі, ніж це вимагалось при рутинному контролі якості. Це випробування може містити екстенсивний відбір зразків в значно більшій кількості, ніж вимагається для рутинного контролю якості і випробування для звичайних специфікацій контролю якості; і часто це екстенсивне випробування проводиться за визначеними параметрами.

Провокаційні експерименти проводять, щоб визначити надійність процесу, тобто його здатність «працювати», коли параметри наближуються до межі придатності. Провокаційні випробування це ряд умов, які охоплюють верхні та нижні параметри та обставини в рамках стандартного виробничого процесу, і які представляють найбільшу загрозу, провокуючи зрив виробничого процесу або негативний вплив на якість продукції в порівнянні з оптимальними умовами. Метою проведення експериментів є визначення, можуть чи ні ці окремі етапи привести до критичних ситуацій. Де можливо визначаються критичні ситуації, оцінюється їх ризик, досліджуються можливі причини, оцінюється їх вірогідність, ступінь (міра, об'єм), складаються плани випробувань і визначаються пріоритети. Потім проводять випробування, і робиться визначається загальна оцінка. Якщо за підсумками результати придатні, то процес визнається задовільним. Ця форма валідації призначена для того, щоб знизити ризик помилок, які трапляються у виробничому процесі.

© Крутських Т. В., Шаламай А. С., 2015

Фізичні параметри процесу контролюються в звичайних виробничих циклах, щоб отримати додаткову інформацію про процес і його надійність.

Але найбільш розповсюдженою формою проведення перспективної валідації є проведення випробувань, які відображають умови виробничого процесу. За допомогою встановленого процесу можна виготовити ряд серій готової продукції при рутинних умовах. Теоретично кількість виконаних виробничих циклів і зроблених спостережень повинно бути достатнім, щоб дозволити встановити звичайний ступінь варіації і тенденцій, а також забезпечити необхідну кількість даних для оцінювання [5].

#### **ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ**

Для нових процесів, після переходу зі стадії досліджень і розробки на виробництво проводиться перспективна валідація, яка виконується перед запуском поточного виробництва [6]. Вона звичайно повинна виконуватись для всіх процесів і операцій, які визначені як критичні для якості і чистоти продукції, і повинна бути завершена до початку комерційної дистрибуції готового лікарського засобу. Тому проведення валідації технологічного процесу виробництва таблеток альтабор є необхідним заходом поставовки лікарського засобу на виробництво [3].

#### **ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Метою досліджень стало проведення валідації технологічного процесу виробництва таблеток альтабор. Вид валідації – первинна валідація, кількість серій – три послідовні серії такого ж розміру, що і серії, які плануються для промислового випуску.

#### **ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

На початку проведення досліджень нами було визначено критичні параметри технологічного процесу виробництва таблеток альтабору:

- розтарювання та просіювання сировини;
- зважування сировини;
- змішування;
- опудрування;
- таблетування та знепилювання;
- фасування таблеток в контурні чарункові упаковки.

А потім для цих визначених критичних параметрів технологічного процесу отримання продукту проводили валідаційні випробування, які

дозволяють визначити допустимі межі цих параметрів [1,2]. Результати проведення валідаційних випробувань наведені в таблиці.

#### **ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК**

За результатами проведення валідаційних випробувань встановлено, що визначені значення критичних параметрів технологічного процесу виробництва таблеток альтабору та умови їх проведення дозволяють стабільно і гарантовано отримувати напівпродукти та готову продукцію, які відповідають параметрам якості встановлених діючим нормативним документом.

#### **ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2006. – №1/2. – С. 35 – 44.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Методичні рекомендації «Організація валідаційної діяльності на підприємствах з виробництва лікарських засобів» / С. М. Коваленко, О. С. Соловійов, Н. О. Тахтаулова, В. О. Лебединець, Л. М. Андрюкова, Ю. В. Підпруджников — К. : МОЗ України, 2012.
4. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К. : Морион, 2001. — 472 с.
5. Настанова «Лікарські засоби. Валідація процесів (42-3.5:2004). – К. : МОЗ України, 2004, — 12 с.
6. Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» (42-3.1:2004) – К.: Морион. – 2004. – 15 с.
7. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика (42-4.0:2014). – К.: МОЗ України, 2014. — 301 с.
8. Фармацевтический сектор: основы современного законодательства в Европейском Союзе / Авторы-составители: Н. А. Ляпунов, В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий, Е. П. Безуглая / Научные консультанты: В. П. Георгиевский, В. Т. Варченко, В. Л. Багирова. — К. : Морион, 2002.

Таблиця

**ПАРАМЕТРИ, ЩО КОНТРОЛЮЮТЬСЯ, КРИТЕРІЙ ПРИДАТНОСТІ ТА МЕТОДИКИ ВАЛІДАЦІЙНИХ  
ВИМІРІВ РОЗТАРЮВАННЯ ТА ПРОСІЮВАННЯ СИРОВИНИ**

Об'єкт контролю/обладнання	Параметр, що контролюється	Критерії придатності	Робоча методика
<b>КОНТРОЛЬ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ</b>			
Станція розтарювання	Розмір отворів сита	2000 мкм	Контроль маркування сита.
	Цілісність сита до і після просіювання сировини	Сито повинно бути цілим, без дефектів і пошкоджень	Візуальний контроль сита.
<b>КОНТРОЛЬ ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ</b>			
Просіяна сировина	Якість просіювання	Однорідність, відсутність грудок	Візуальний контроль (для кожного компоненту).
<b>Зважування сировини</b>			
Об'єкт контролю/обладнання	Параметр, що контролюється	Критерії придатності	Робоча методика
<b>КОНТРОЛЬ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ</b>			
Ваги електронні	Маса сировини:		<b>Контроль відповідності маси регламентним значенням.</b>
	Альабор	(8,44 ± 0,010) кг (8,43...8,45 кг)	
	Сорбіт	(158,420 ± 0,015) кг (158,405...158,435 кг)	
	Пектин цитрусовий	30,750 кг ± 0,015 кг (30,735...30,765 кг)	
	Кислоти лимонної моногідрат	(3,07 ± 0,010) кг (3,06...3,08 кг)	
	Ароматизатор порошкоподібний «Абрикос»	(0,320 ± 0,005) кг (0,315...0,325 кг)	
Ваги електронні	Тальк	(2,050 ± 0,005) кг (2,045...2,055 кг)	
	Магнію стеарат	(2,050 ± 0,005) кг (2,045...2,055 кг)	
	Сахарин натрію	(0,100 ± 0,005) кг (0,095...0,105 кг)	
Змішування	Загальна маса сировини (альабор, сорбіт, пектин цитрусовий, кислоти лимонної моногідрат, сахарин натрію)	(200,780 ± 0,200) кг (200,580...200,980 кг)	
	Об'єкт контролю/обладнання	Параметр, що контролюється	Критерії придатності
<b>КОНТРОЛЬ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ</b>			
Змішувач	Час змішування	30 хв.	Контроль параметра що задається на дисплеї пульта управління.
	Транспортуюча технологічна ємність	Швидкість обертання транспортуючої технологічної ємності	
<b>КОНТРОЛЬ ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ</b>			

Продовження табл.

Змішана сировина	<b>Кількісний вміст суми елагоганнів</b>	20,45 мг ± 3 % (19,84...21,06 мг)	Відбір проб: по 10 г з 10 місць, рівномірно розташованих по об'єму завантаженого матеріалу в транспортуючій технологічній ємності, по закінченні операції змішування. <b>Аналіз проб – згідно нормативної документації. Аналіз по тесту «Ідентифікація» проводиться по середній пробі.</b>
	Ідентифікація	При додаванні до дослідженого розчину желатину Р утворюється осад світло-коричневого кольору	
	Однорідність розподілу діючої речовини в масі	Відносне, стандартне відхилення не більше 5 %	Статистична обробка результатів аналізу проб, що відібрані для визначення кількісного вмісту суми елагоганнів в змішаній сировині. Статистичний аналіз – у відповідності до ДФУ вид. 2004 Доповнення 1 р. 5. 3.
	Якість змішування	Однорідність: відсутність грудок і неоднорідних за кольором ділянок	Візуальний контроль по закінченню процесу змішування.
<b>Опудрювання</b>			
Об'єкт контролю/обладнання	Параметр, що контролюється	Критерії придатності	Робоча методика
	<b>КОНТРОЛЬ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ</b>		
Змішувач Транспортуєча технологічна ємність	<b>Загрузка необхідної кількості сировини в транспортуєчу технологічну ємність</b>		Перевірка документації на відповідність загрузок розрахунковим регламентним значенням.
	ароматизатор порошкоподібний «Абрикос»	0,320 кг ± 0,005 кг (0,315...0,325 кг)	
	тальк	2,050 кг ± 0,005 кг (2,045...2,055 кг)	
	магнію стеарат	2,050 кг ± 0,005 кг (2,045...2,055 кг)	
	Час опудрювання	6 хв.	Контроль параметра, що задається, на дисплеї пульту управління.
Ваги електронні	Швидкість обертання транспортуєчої технологічної ємності	15 об/хв.	
	<b>Кількість отриманої маси для таблетування</b>	204,200...206,346 кг	Контроль відповідності маси регламентному значенню.

Продовження табл.

КОНТРОЛЬ ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ			
Маса для таблетування	Опис	Порошок від світло-коричневого до темнокоричневого кольору, з вкрапленнями, з запахом, який обумовлений наявністю ароматизатора	Органолептичний контроль по закінченню процесу.
	Кількісний вміст суми елементів	20 мг ± 3 % (19,4...20,6 мг)	Відбір проб: по 10 г з 10 точок, рівномірно розташованих по об'єму звантаженого матеріалу в транспортуючій технологічній ємності по закінченні операції опудрювання.
	Однорідність розподілення діючої речовини в масі	Відносне, стандартне відхилення не більше 5 %	Статистична обробка результатів аналізу проб, відібраних для визначення кількісного вмісту суми елементів в масі для таблетування. Статистичний аналіз – у відповідності до ДФУ вид. 2004 Доповнення 1 р. 5.3.
	Якість опудрювання	Однорідність: відсутність грудочок і неоднорідних за кольором ділянок	Візуальний контроль по закінченню процесу опудрювання.
Таблетування та знепилювання			
Об'єкт контролю/обладнання	Параметр, що контролюється	Критерії придатності	Робоча методика
	КОНТРОЛЬ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ		
Таблетпрес	Швидкість обертання ротора	60,0 об/хв. що відповідає продуктивності таблетпресу: 72 000 табл./год.	Контроль параметра, що задається, на дисплеї пульту управління.
	Швидкість обертання живлючого та наповнючого коліс системи наповнення	30,0 об/хв.	
	Попереднє зусилля пресування	8 кН	
	Основне зусилля пресування	17 кН	
Ваги електронні	Маса отриманих таблеток	200,930...206,346 кг	Контроль відповідності маси отриманих таблеток регламентному значенню.

Продовження табл.

КОНТРОЛЬ ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ	
Таблетки	Опис
	Овальні таблетки від світло-коричневого до темно-коричневого кольору, з вкрапленнями, з двоопуклою поверхнею, з запахом, який обумовлений наявністю ароматизатора.
Середня маса таблеток	500 мг $\pm$ 2 % (490...510 мг)
Однорідність маси таблеток	Не більш, ніж 2 таблетки з 20, зважених індивідуально, можуть відхилитися від середньої маси більш, ніж на $\pm$ 5 %, але при цьому жодна індивідуальна маса не повинна відхилитися від середньої маси більш, ніж на $\pm$ 10 %
Ширина	7,0 $\pm$ 0,2 мм
Довжина	15,0 $\pm$ 0,2 мм
Висота	5,4 $\pm$ 0,4 мм
Стійкість до роздавлювання	Не менш 150 Н
Стираність	Не більш 1,0 %
Кількісний вміст суми елагоганінів	20 мг $\pm$ 5 % (19,0...21,0 мг)
	Органолептичний контроль проб, відібраних для параметрів «Середня маса таблеток», «Однорідність маси таблеток», «Ширина», «Довжина», «Висота», «Стійкість до роздавлювання».
	Відбір проб: по 20 таблеток через 5, 15, 30, 45, 60 хвилин з моменту початку роботи і далі, через кожну годину до закінчення процесу таблетування (для кожної робочої зміни).
	Відбір проб: по 20 таблеток на початку процесу таблетування, і далі, через кожні 4 години процесу таблетування (для кожної робочої зміни).
	Відбір проб: по 20 таблеток через 5 хвилин з моменту початку роботи і далі, через кожну годину до закінчення процесу таблетування.

Продовження табл.

Фасування таблеток в контурні чарункові упаковки		Критерії придатності	Робоча методика
Об'єкт контролю/обладнання	Параметр, що контролюється		
<b>КОНТРОЛЬ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ</b>			
Блістерний автомат)	Температура формування чарунков півки	120...135 °С	Контроль показань з дисплея регулятора температури.
	Температура термосклеювання фольги і півки ПВХ	135...160 °С	
	Тиск стислого повітря, яке необхідно для формування чарунков	4...6 бар	Контроль показань манометра на лінії подачі стислого повітря.
<b>КОНТРОЛЬ ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ</b>			
Таблетки в контурних чарункових упаковках Маркування контурних чарункових упаковок <b>Якість контурних чарункових упаковок</b> <b>Герметичність контурних чарункових упаковок</b>	<b>Заповнення чарункових чарункових упаковок</b>	Кожна контурна чарункова упаковка повинна містити 10 таблеток	<b>Відбір проб: по 5 контурних чарункових упаковок на початку процесу фасування, потім через 15, 30, 45, 60 хвилин з моменту початку роботи, і далі, через кожні 30 хвилин, до закінчення процесу фасування.</b> <b>Візуальний контроль відповідності параметрів, що контролюються.</b>
	Чітке нанесення правильних даних номера серії та терміну придатності		
	Кожна контурна чарункова упаковка повинна бути якісною, без видимих дефектів і пошкоджень		
	100 % контурних чарункових упаковок повинні бути герметичними	Відбір проб: по 2 контурні чарункові упаковки на початку процесу фасування, потім через 15, 30, 45, 60 хвилин з моменту початку роботи, і далі, через кожні 30 хвилин, до закінчення процесу фасування.	

**УДК 615.014.2:001.891.5:615.453.6:615.32**

**Т. В. Крутських, А. С. Шаламай**

**ВАЛИДАЦИЯ КРИТИЧЕСКИХ СТАДИЙ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК АЛЬТАБОР**

В статье представлены результаты проведения валидационных испытаний технологического процесса производства таблеток алтабор. Согласно полученным данным установлено, что значения критических параметров технологического процесса производства таблеток алтабор и условия их проведения позволяют стабильно и гарантированно получать полупродукты и готовую продукцию, которые отвечают параметрам качества установленных действующим нормативным документом.

**Ключевые слова:** валидационные испытания, критерии приемлемости, технологический процесс, таблетки алтабор.

**UDC 615.014.2:001.891.5:615.453.6:615.32**

**T. V. Krutskikh, A. S. Shalamay**

**VALIDATION CRITICAL STAGE PRODUCTION OF TABLETS ALTABOR**

The article presents the results of the validation tests of the process of production of tablets altabor. According to the study found that the critical parameters of the process of production of tablets altabor and conditions of the permit are guaranteed to receive stable and semi-finished and finished products, which meet the quality parameters established by the applicable regulations.

**Key words:** validation test, acceptance criteria, process, tablets altabor.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4  
Кафедра управління якістю НФаУ  
Тел. 057 68-56-71

Надійшла до редакції:

14.01.2015 р.