

УДК 658.511.8; 658.5.012.7

С. А. ШКЛЯЄВ, канд. фарм. наук

ТОВ «Астрафарм», м. Київ

ОБГРУНТУВАННЯ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ КРИТЕРІЮ ПРИЙНЯТНОСТІ ПРИ ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Ключові слова: валідація технологічних процесів, критерій прийнятності, дисперсія

Проведення валідацій та ревалідації технологічних процесів є обов'язковою частиною Належної виробничої практики та вимагається чинними нормативними документами [1]. У п. 25 Додатку 15 вказаного документу рекомендується обсяг валідаційних робіт проводити для трьох послідовних серій/циклів препарату в межах остаточно узгоджених параметрів. У майбутньому процеси і процедури слід піддавати періодичній критичній ревалідації, щоб гарантувати, що вони зберегли здатність приводити до очікуваних результатів. Також слід здійснювати періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання і процесів для підтвердження того, що вони продовжують функціонувати затвердженим чином. Наведені вище вимоги пояснюють актуальність питання валідації процесів.

Слід зауважити, що існуючі методи моніторингу відтворюваності процесу, наприклад карти Шухарта, не дають змогу зробити висновок про відповідність виробництва досліджуваної серії до тих, що раніше були провалідовані. Ці методи потребують значно більшої кількості статистичних даних – зазвичай більше 10–12 [2]. До того ж, нормативні документи не задають критеріїв відповідності між двома або більше валідаційними серіями препарату.

Таким чином, метою даного дослідження було встановлення критеріїв прийнятності, виконання яких доводить, що технологічний процес знаходиться в межах остаточно узгоджених параметрів на обмеженій кількості статистичних даних.

Теоретичне обґрунтування вибору критерію прийнятності

Якість розподілу діючої речовини в масі для таблетування залежить від багатьох чинників – часу перемішування, розміру частинок, густини інгредієнтів, плинності суміші та ін. Досліджувати вплив кожного з чинників на кінцевий результат нецільно, оскільки це спричинить нелімітовані витрати ресурсів. Тому краще обрати один інтегрований показник, який зможе вмістити в собі вплив різночинних факторів. Такою величиною, притаманною процесу, може бути дисперсія діючої речовини в об'ємі проміжного продукту.

Таким чином, дисперсія вмісту діючої речовини в масі для таблетування може бути тим критерієм, за яким можна простежувати відтворюваність технологічного процесу.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження та обладнання

Об'єктом дослідження був процес змішування проміжного продукту «маса для таблетування» в процесі виробництва лікарського засобу Каптоприл, таблетки по 25 мг

(виробництво «Астрафарм», Україна). Теоретичний вміст каптоприлу в проміжному продукті складає 10%. Вказаний процес здійснювали з використанням змішувача-гранулятора горизонтального типу. Відбір проб робили за такою схемою: об'єм змішувача умовно ділили на три шари, кожний шар умовно ділили на 3 сектори по 120 градусів та з кожного сектору відбирали по 10 гр зразка. Загалом відбирали 9 проб з кожної серії продукту загальною кількістю 90 г. Контроль вмісту каптоприлу в пробах здійснювали за затвердженою Специфікацією контролю якості проміжного продукту.

Для підтвердження того, що усі валідаційні дані належать одній генеральній сукупності, використовували F-критерій [3]

Результати дослідження та обговорення

В процесі валідації стадії змішування технологічного процесу виробництва лікарського засобу Каптоприл, таблетки по 25 мг, отримано результати розподілу діючої речовини в масі для таблетування для трьох валідаційних та шести ревалідаційних серій препарату, які наведено на рисунку. Після підтвердження статистичної відповідності ревалідаційної серії, дані об'єднувалися. Отримані дані та результати оброблення наведено в таблиці.

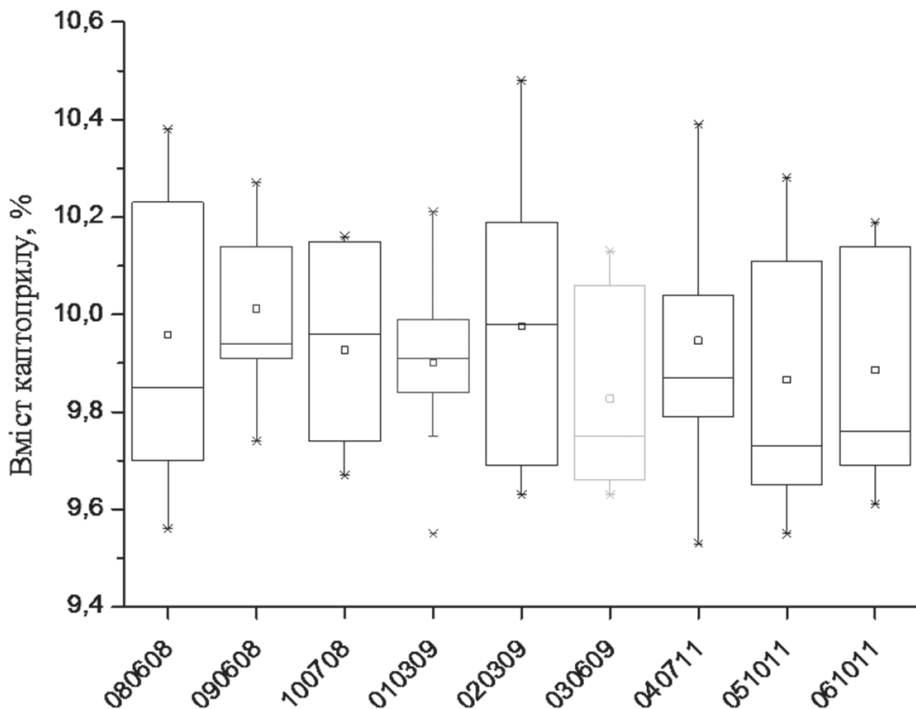


Рис. Результати розподілу каптоприлу в масі для таблетування

Як свідчать дані, подані в таблиці, для кожної ревалідації процесу отримане значення F-критерію не перевищує табличних значень, що підтверджує приналежність всіх 81 отриманих даних до однієї сукупності.

Т а б л и ц я

Результати розподілу каптоприлу в масі для таблетування під час валідації технологічного процесу

Номер зразка	Вміст каптоприлу в масі для таблетування, %									
	080608	090608	100708	010309	020309	030609	040711	051011	061011	
Проба 1	10,28	9,69	9,85	10,22	9,72	10,38	10,38	9,7	9,56	
Проба 2	9,93	9,91	10,27	9,94	9,74	10,24	10,24	10,14	9,85	
Проба 3	10,15	9,96	10,16	9,8	9,74	10,02	10,02	10,15	9,69	
Проба 4	10,06	9,86	9,94	9,84	9,75	10,21	10,21	9,91	9,55	
Проба 5	10,33	9,69	9,8	9,63	10,48	10,19	10,19	9,98	10,02	
Проба 6	10,06	9,63	10,12	9,66	9,69	10,13	10,13	9,75	9,76	
Проба 7	9,97	9,86	9,72	9,79	9,53	10,39	10,39	10,35	10,04	
Проба 8	10,05	9,67	10,11	10,15	9,55	9,73	9,73	9,6	10,28	
Проба 9	9,72	9,61	9,69	10,03	10,16	10,19	10,19	10,14	9,76	
Ревалідація 1										
Середнє	9,93			9,90						
Дисперсія	0,0451			0,00424						
F-критерій	2,32 (для $f_1=8, f_2=26$)			> 1,06						
Ревалідація 2										
Середнє	9,92				9,81					
Дисперсія	0,0451				0,0941					
F-критерій	2,22 (для $f_1=8, f_2=35$)				> 2,17					
Ревалідація 3										
Середнє	9,90					10,16				
Дисперсія	0,0534					0,0396				
F-критерій	2,17 (для $f_1=8, f_2=44$)					> 1,35				
Ревалідація 4										
Середнє	9,94						9,97			
Дисперсія	0,0602						0,0621			
F-критерій	2,12 (для $f_1=8, f_2=53$)						> 1,03			
Ревалідація 5										
Середнє	9,95							9,83		
Дисперсія	0,0595							0,0493		
F-критерій	2,10 (для $f_1=8, f_2=62$)							> 1,31		
Ревалідація 6										
Середнє	9,93								9,83	
Дисперсія	0,0591								0,0579	
F-критерій	2,08 (для $f_1=8, f_2=71$)								> 1,02	

В и с н о в к и

1. На підставі статистичного аналізу розроблено новий підхід до встановлення критерію прийнятності у разі проведення ревалідації технологічних процесів на фармацевтичному підприємстві.

2. Показано практичне підтвердження дієвості опрацьованого підходу на прикладі валідації процесу змішування маси для таблетування під час виробництва лікарського засобу Каптоприл, таблетки по 25 мг (виробник «Астрафарм», Україна).

3. Опрацьований підхід став основою для розроблення валідаційного мастер-плану на фармацевтичному підприємстві.

4. Використання запропонованого підходу придатне як для періодичної валідації процесу, так і кваліфікації обладнання.

ЛІТЕРАТУРА

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010». – Київ, 2010.
2. ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91) «Статистические методы. Контрольные карты Шухарта»
3. К. Дёрффель. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994.

Надійшла до редакції 02. 03. 2012

С. А. Шкляев

ОБОСНОВАНИЕ И ПРИНЯТИЕ КРИТЕРИЯ ПРИЕМЛЕМОСТИ ПРИ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ключевые слова: валидация технологических процессов, критерий приемлемости, дисперсия

РЕЗЮМЕ

На основании статистического анализа разработан новый подход к установлению критерия приемлемости для проведения ревалидации технологических процессов на фармацевтическом предприятии. Показано практическое подтверждение действенности разработанного подхода на примере валидации процесса смешивания массы для таблетирования при производстве лекарственного средства Каптоприл, таблетки по 25 мг. Предложенный подход был положен в основу при разработке валидационного мастер-плана на фармацевтическом предприятии.

S. A. Shklyayev

JUSTIFICATION AND ADOPTION OF THE ACCEPTANCE CRITERIA FOR THE VALIDATION PROCESS AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Key words: validation of manufacturing processes, acceptance criteria, the variance

SUMMARY

Based on statistical analysis, a new approach to establishing acceptance criteria for the process revalidation in the pharmaceutical enterprise was developed. A practical confirmation of performance of the developed approach was shown on the example of validation of the mixing process with intermediate product of the Captopril, 25 mg tablets. The developed approach was the basis for the development of Validation Master Plan.