

АНАЛІТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОЦЕДУРИ ОЧИЩЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ ВІД ЗАЛИШКІВ АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Ключові слова: валідація очищення технологічного обладнання, валідація аналітичної методики

Одним з необхідних умов належного виробництва лікарських засобів (ЛЗ) є відповідне очищення технологічного обладнання від залишків попереднього ЛЗ [1, 2]. Це є передумовою для запобігання контамінації наступного ЛЗ, що виготовляється. Необхідність проведення доказів відсутності перехресної контамінації для різноманіття активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які відрізняються фізико-хімічними та фармакологічними властивостями, потребує значних затрат ресурсів. Тому все більша кількість підприємств використовують ті чи інші підходи до оптимізації витрат на вказаний вид робіт.

Таким чином, **метою** даного дослідження було розроблення оптимального алгоритму, виконання якого стане підставою для формування протоколу валідації процедури очищення технологічного обладнання на фармацевтичному підприємстві.

Об'єкти дослідження, реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження було фармацевтичне підприємство, яке виробляє на дільниці нестерильних лікарських засобів: таблетки; таблетки, вкриті оболонкою; капсули; порошки.

Як миючі засоби підприємство використовує «Сокрену» та «Бриліант» (Bode-Chemie, Німеччина).

Аналітичне обладнання: ваги лабораторні електронні Precisa XT 220A, № W55613 (Швейцарія); рідинний хроматограф Bischoff (Німеччина) у комплекті із СФ детектором, автосамплером, термостатом колонок, системою встановлення градієнту, інтерфейсом для управління з ПК.

Результати дослідження та обговорення

Алгоритм, який оптимізує витрати на проведення валідації, виглядає наступним чином.

1. Вибір об'єкта, за яким проводять валідацію.
2. Використання виробничих серій.
3. Вивчення фізико-хімічних властивостей об'єкта валідації.
4. Встановлення критеріїв прийнятності.
5. Валідація кінцевої аналітичної процедури.

Розглянемо його в практичній діяльності.

1. Очевидним є той факт, що найгіршим випадком у разі очищення обладнання є очищення після ЛЗ, АФІ яких важкорозчинні у воді. Для номенклатури ТОВ «Астрафарм» в попередніх роботах були визначені такі АФІ: азітроміцин, фолієва кислота, вінпоцетин, індапамід, лоратадин, німесулід [3].

2. Для зменшення витрат на проведення валідаційних робіт, їх виконують на ви-

робничих серіях. Згідно з виробничим планом, валідація очищення виробничого обладнання була виконана після виробництва ЛЗ Вінпоцетин-Астрафарм, таблетки по 5 мг.

3. АФІ вказаного готового ЛЗ має наступні властивості щодо розчинності: практично нерозчинний у воді, розчинний у метиленхлориді, мало розчинний у безводному етанолі [4].

4. Для визначення мінімальної кількості вінпоцетину, що може залишитися на поверхні обладнання (може бути перенесена в наступний препарат) враховували наступний ЛЗ, що виготовлявся – Лізіноприл-Астрафарм, таблетки по 10 мг. Метод розрахунку заснований на терапевтичній дозі та факторі безпеки: для оральних ЛЗ допускається не більше 0,1% (1/1 000) звичайної терапевтичної дози попереднього препарату в максимальній добовій дозі наступного препарату.

Розрахунок здійснювали за формулою:

$$MACO = \frac{TД_{(пoпeрeдньoгo)} \times MиnPC_{(нacтyпнoгo)}}{ФБ \times MакcДД_{(нacтyпнoгo)}} = 8130 \text{ м}г, \quad (1)$$

де $TД_{(пoпeрeдньoгo)}$ – звичайна терапевтична доза попереднього (досліджуваного) препарату (5 мг); $MиnPC_{(нacтyпнoгo)}$ – мінімальний розмір серії наступного препарату (65,040 кг); $ФБ$ – фактор безпеки (1/1 000) для оральних лікарських засобів (1 000); $MакcДД_{(нacтyпнoгo)}$ – максимальна добова доза наступного препарату (40 мг).

Максимальну концентрацію вінпоцетину в промивних водах для кожної одиниці обладнання розраховували за формулою (2):

$$C_{max} = \frac{MACO \times S_i}{\sum S_i \times V_i \times 10000} (\%), \quad (2)$$

де $MACO$ – максимальна допустима кількість, отримана за формулою (1); S_i – площа одиниці обладнання, м²; $\sum S_i$ – сума площ обладнання, м²; V_i – об'єм води, необхідної для промивання обладнання, л.

Перелік обладнання, яке задіяне у виробництві, його площа контакту з препаратом, кількість води, необхідна для промивання та максимальна концентрація вінпоцетину в промивних водах для окремої одиниці обладнання наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Перелік обладнання, яке задіяне у виробництві вищезазначених лікарських засобів

Обладнання	Площа контакту з препаратом, м ²	Кількість води, необхідної для промивання, л	Максимальна концентрація вінпоцетину в промивних водах, %
Змішувач-гранулятор	1,6	10	0,0067
Сушарка полицна	16,76	20	0,035
Гранулятор	0,421	10	0,017
Таблетпрес	0,8	10	0,0203
Блістерна машина	0,35	10	0,015

5. Методика визначення, яку використовують для будь-яких досліджень, повинна бути валідована.

Умови високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ-методики) відповідали умовам тесту визначення сторонніх домішок у готового ЛЗ Вінпоцетин-Астрафарм, таблетки по 5 мг [4] та монографії на АФІ [5]: колонка ZORBAX Eclipse Plus C18 розміром 150×2,1 мм, з розміром частинок 5 мкм; рухома фаза – суміш ацетонітрилу та 0,2 М розчину амонію ацетату у співвідношенні 700:300; швидкість рухомої фази – 2 мл/хв; об'єм інжекції – 20 мкл; детектування за довжини хвилі – 280 нм; температура колонки – 25 °С. Концентрація стандартного розчину становила 0,001%

вінпоцетину в рухомій фазі. Як випробуваний розчин використовували фільтровані порції промивних вод.

Валідаційні критерії (специфічність та межа виявлення) було досліджено для випробувань на домішки за вимогами Державної Фармакопеї України [6].

Специфічність. Специфічність методу ВЕРХ для таких розведених розчинів не викликає сумнівів та доведена відсутністю піків на хроматограмах промивних вод (рисунок).

Межу виявлення визначали за критерієм «відношення сигнал/шум». Виходячи з рекомендованого значення 2, мінімальна концентрація вінпоцетину, що визначається, становила 0,0005%.

Придатність методики для застосування підтверджується ще тим, що межа виявлення більша за максимально допустиму концентрацію вінпоцетину в промивних водах (табл. 1).

Приклади хроматограм розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) вінпоцетину та промивних вод наведено на рисунку.

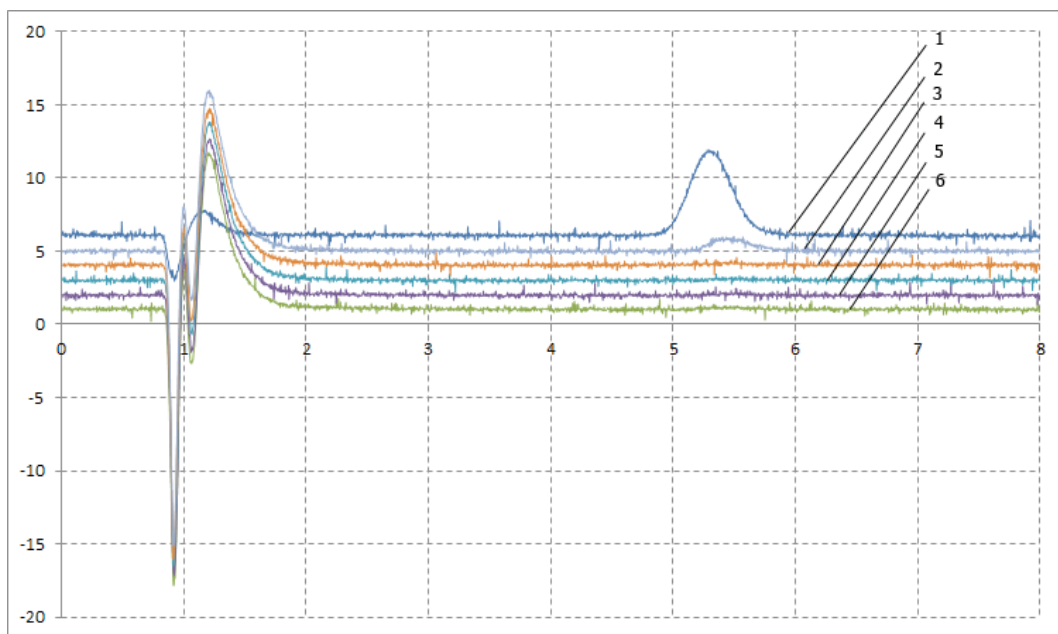


Рис. Хроматограми стандартного розчину (1) та промивних вод з блістерної машини (2), таблетпресу (3), гранулятора (4), сушарки поличної (5), змішувача-гранулятора (6)

Отримані результати наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати визначення концентрації вінпоцетину в промивних водах після миття технологічного обладнання

Обладнання	Максимальна концентрація вінпоцетину в промивних водах, %	Концентрація вінпоцетину в промивних водах, %
Змішувач-гранулятор	0,0067	–
Сушарка полична	0,035	–
Гранулятор	0,017	–
Таблетпрес	0,0203	–
Блістерна машина	0,015	менше межі виявлення

Отримані результати свідчать про якість очищення технологічного обладнання.

В и с н о в к и

1. Розроблено алгоритм, заснований на знанні фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів та технологічного процесу для встановлення критеріїв прийнятності за процедури валідації очищення технологічного обладнання.

2. Проведена валідація кінцевої аналітичної процедури – методики вискоефективної рідинної хроматографії для визначення залишкових кількостей вінпоцетину та показана її придатність для аналітичного забезпечення процедури валідації очищення технологічного обладнання.

3. Отримані результати свідчать про якість очищення технологічного обладнання згідно з процедурами, що застосовуються на підприємстві, які дозволяють запобігати перехресній контамінації.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2011. – 261 с.

2. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. – Затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України 31.10.2011 № 723.

3. Шкляєв С. А. Валідація процедури очистки лабораторного посуду в дезінфекційно-мийному автоматі MIELE G 7883 // Фармац. журн. – 2012. – № 2 – С. 60–64.

4. Методи контролю якості до Реєстраційного посвідчення № UA/5622/01/01 Наказ МОЗУ № 47 від 25.01.12 на ЛЗ «Вінпоцетин-Астрафарм, таблетки по 5 мг».

5. Європейська Фармакопея, монографія 2139.

6. Валідація аналітичних методик і випробувань / Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 58–67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2–4.

Надійшла до редакції 11. 05. 2012.

С. А. Шкляєв

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ОЧИСТКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ ОТ ОСТАТКОВ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ключевые слова: валідація очистки технологического оборудования, валідація аналітичної методики

Р Е З Ю М Е

Разработан алгоритм, основанный на знании физико-химических свойств активных фармацевтических ингредиентов и технологического процесса для установления критериев приемлемости при процедуре валидации очистки технологического оборудования. Проведена валидация ВЭЖХ-методики определения остаточных количеств винпоцетина и показана ее пригодность для аналитического обеспечения валидации очистки технологического оборудования. Показано, что принятые на предприятии процедуры очистки оборудования позволяют избежать перекрестной контаминации.

S. A. Shkhaiev

ANALYTICAL SUPPORT OF PROCEDURE FOR CLEANING OF PROCESS
EQUIPMENT FROM RESIDUES OF ACTIVE PHARMACEUTICAL
INGREDIENTS IN PHARMACEUTICAL COMPANY

Key words: validation of process equipment cleaning, validation of analytical procedure

S U M M A R Y

The algorithm is based on knowledge of the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients and the process for establishing acceptance criteria for the validation procedure for cleaning of process equipment was developed. Validation of HPLC method for determining residues of vinpocetine was performed and shown its suitability for providing analytical support for validation of cleaning of process equipment. It is shown that the procedure adopted by the company for cleaning of equipment can prevent cross-contamination.