

УДК 615.07:615.453.42

**ОЦІНКА КРИТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ДЛЯ ВАЛІДАЦІЇ СТАДІЇ
ЗМІШУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ КОМБІНОВАНОГО
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (КАПСУЛИ)**

Торасєв К.Н., Немченко А.С., Безчаснюк О.М., Євсєєва Л.В.
Національний фармацевтичний університет

Відповідно положень Настанови 42-3.5:2004 «Лікарські засоби. Валідація процесів» для розробленого технологічного процесу при його масштабуванні необхідно зібрати інформацію того, що масштабування може бути досягнуте без втрати якості. На цьому етапі має бути складена схема валідації процесу.

Для виробничого процесу отримання комбінованого ЛЗ «Капсули Метформін гідрохлорид (400 мг) + бенфотиамин (20 мг)» проведена всебічна оцінка технологічного процесу, показані можливі критичні точки кожного етапу виробництва, обґрунтований контроль та критерії прийнятності процесу. Ці дослідження дозволили спланувати дії для проведення валідації процесу, які необхідні для доказу того, що критичні параметри знаходяться під контролем.

Оцінка технологічного процесу і аналіз ризиків, які проведені за допомогою побудови діаграми Ісікави, виявили найбільш критичну стадію технологічного процесу - стадію змішування компонентів ЛФ.

Досягнення однорідності суміші при перемішуванні компонентів особливо критичне для фармацевтичних субстанцій, вміст яких у готовій лікарській формі (ГЛФ) значно нижче, ніж маса ГЛФ. Для комбінованого ЛЗ «Капсули Метформін гідрохлорид (400 мг) + бенфотиамин (20 мг)» це є вміст бенфотіаміну. Можлива варіабельність розподілу діючої речовини в ГЛФ є критичним фактором для якості препарату.

Для контролю стадії змішування компонентів визначено критичні точки контролю:

- розподіл розміру частинок,
- час змішування інгредієнтів (порошків),
- однорідність змішування.

В процесі розробки нами вивчався розподіл розміру частинок (дисперсність) та визначені найбільш оптимальні розміри частинок для отримання однорідної капсульної маси.

Найбільш складним для контролю і оцінки прийнятності результату є оцінка однорідності змішування.

Для вибору стратегії оцінки однорідності змішування нами розглянута

- стратегія відбору проб: для суміші порошків на стадії змішування та для готової лікарської форми на стадії заповнення капсул;
- стратегія оцінки результату: аналіз між серіями (inter-batch), аналіз усередині серії (intra-batch) та аналіз дисперсії результату всередині вибірки (within-sample-site).

Для суміші порошків на стадії змішування були обрані стратегії:

- *стратегія відбору проб* включала план відбору проб суміші в 10-ти конкретних місцях змішувача (при позитивному попередньому контролі розподілу розміру частинок та визначеному часу змішування інгредієнтів). Відібрані випадковим чином зразки, які були взяті з 10-ти точок у всьому обсязі змішувача, аналізувались на концентрацію діючих речовин.

- *стратегія оцінки результату*: для оцінки однорідності розподілу використовувався однофакторний дисперсійний аналіз дисперсії результатів всередині вибірки (within-sample-site).

Для готової лікарської форми на стадії заповнення капсул були обрані стратегії:

- *стратегія відбору проб* для готової лікарської форми включала план відбору проб на початку фасування у капсули, у середині процесу та у кінці процесу;

- стратегія оцінки результату: аналіз усередині серії (intra-batch).

Проведені дослідження запропоновано провести у складі попередньої валідації критичних етапів технологічного процесу при масштабуванні.

Пілотне дослідження процесу змішування і аналіз однорідності (на стадії змішування та отримання готового продукту) дозволяють прогнозувати, що обрані контрольні точки зможуть контролювати критичні етапи. Масштабування процесу при випуску перших промислових серій може бути досягнуто без втрати якості.

Для подальшого аналізу критичних етапів на стадії виробництва промислових серій препарату запропоновано використання статистичного аналізу між серіями (inter-batch) на основі даних контролю якості готового продукту по тесту «Однорідність дозованих одиниць».

Використання на стадії виробництва додаткових статистичних інструментів для оцінки однорідності, таких як оцінка індексів можливостей процесу, дозволять візуалізувати варіабельність процесу змішування компонентів та будуть сприяти розумінню того, чи є процес стабільним та керованим.

Список літератури

1. Настанова 42-3.5:2004. – Лікарські засоби. Валідація процесів. – К: МОЗ України, 2004.

1. Nastanova 42-3.5: 2004. - Likarski zasoby. Validasiya protsesiv. - K: MOZ of Ukraine, 2004.