

УДК 658.511.8; 658.5.012.7; 543.066:615.11:615.281.9

С.А. Шкляєв*, Ю.В. Підпружников

Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАФАРМ»Національний фармацевтичний університет*

ВИКОРИСТАННЯ ФАРМАКОПЕЙНИХ ВИМОГ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Теоретично обґрунтований та практично підтверджений алгоритм планування та проведення валідації технологічного процесу з урахуванням необхідності її аналітичного супроводу. Запропонований новий підхід до встановлення критеріїв прийнятності при валідації технологічного процесу, заснований на вимогах статті 2.9.40 Державної фармакопеї України «Однорідність дозованих одиниць». Розроблена та валідована аналітична методика кількісного визначення тіамініпірофосфату гідрохлориду спектрофотометричним методом, що застосована для аналітичного супроводу валідації стадії змішування технологічного процесу при виробництві оригінального лікарського засобу «КОКАРБОКСИЛАЗА-ФОРТЕ, таблетки по 25 мг».

Ключові слова: критерії прийнятності при валідації технологічних процесів, валідація аналітичної методики, довільний інтервал.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP), виробники лікарських засобів повинні проводити валідацію технологічних процесів, що передбачає отримання документованого підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і приводити до поточного виробництва лікарського препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості [1]. Тому вибір критеріїв, за якими буде контролюватися валідація технологічних процесів, є актуальним.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Нормативні документи [1, 2], які регламентують виробництво готових лікарських засобів (ГЛЗ) у відповідності до вимог GMP, не пропонують конкретних вимог до специфікацій проміжних продуктів. Основним орієнтиром для вибору вихідних меж мають бути фармакопейні вимоги, такий підхід описано в [3]. В цій же публікації зазначається, що при проведенні валідації необхідним є звуження меж допусків відносно тих, які встановлені для кінцевого продукту при його поточному виробництві. Разом з тим питан-

ня, наскільки ці межі при проведенні валідації мають бути вузькими, ніж фармакопейні, залишається невирішеним, і кожен виробник намагається вирішувати це питання самостійно. Так, наприклад, американський регуляторний орган у вигляді проекту: «Draft guidance for industry on ANDAs: Blend uniformity analysis» намагається з 1999 року вирішити проблему встановлення таких меж [4]. Однак запропонований підхід не був достатньо статистично обґрунтованим та викликав опір зі сторони деяких виробників [5]. Подальші намагання встановити такі допуски [6] привели до рекомендацій $RSD \leq 6,0\%$ для проб, відібраних з маси, що змішується, при цьому середній вміст АФІ повинен знаходитися в межах 90,0–110,0 % та індивідуальний вміст – в межах 75,0–125 %. Але в цьому ж проекті [6], розробленому FDA ще у 2003 році, не усунено обмеження у фіксованій кількості проб: 10 або 30. Як можна побачити, вказані цифри є сумішшю вимог до однорідності дозування та кількісного визначення. Відсутнє достатнє статистичне обґрунтування та взаємозв'язок із валідаційними характеристиками аналітичної методики визначення АФІ. Ймовірно, ці недоліки стали передумовою того, що вказані документи по теперішній час не прийняті на законодавчому рівні та не носять навіть рекомендованого характеру. Це свідчить про невирішеність зазначеного вище питання.

© С.А. Шкляєв, Ю.В. Підпружников, 2012

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Ціллю нашої роботи було теоретичне обґрунтування, розробка та експериментальна апробація алгоритму дій при плануванні та проведенні валідації технологічного процесу з урахуванням необхідності її аналітичного супроводу. Цей алгоритм включає наступні етапи:

1. Розробка аналітичної методики для визначення вмісту АФІ в кінцевому та проміжних продуктах.
2. Визначення валідаційних характеристик розробленої аналітичної методики.
3. Обґрунтування та вибір фармакопейних (у разі можливості застосування), або розробка нових специфічних вимог для встановлення критеріїв та меж прийнятності при кваліфікації технологічного обладнання, валідації окремих операцій/стадій, або технологічного процесу в цілому.
4. Звуження вихідних фармакопейних вимог для встановлення таких меж прийнятності, які будуть застосовуватися при контролі якості проміжних продуктів на підставі отриманих валідаційних характеристик аналітичної методики.
5. Перевірка придатності методики визначення вмісту АФІ для процедури кваліфікації/валідації.
6. Розробка плану відбору проб та проведення визначення діючої речовини в кожній з них. Порівняння результатів аналізу з встановленими критеріями прийнятності.

Таким чином виконання наведеної послідовності дій при валідації технологічного процесу стане доказом того, що процес, дії персоналу та функціонування систем, що забезпечують даний технологічний процес, в повній мірі відповідають своєму призначенню та дозволяють отримати кінцевий продукт встановленої якості. В той же час аналітичний супровід зазначених робіт надає об'єктивні докази отриманих результатів валідації та узагальнюючих висновків.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕНЬ

Теоретичне обґрунтування

Контроль якості є невід'ємною частиною виробництва за вимогами GMP, тому, в першу чергу необхідно розробити та валідувати аналітичну методику, яка буде використовуватися для контролю якості як ГЛЗ, так і проміжних продуктів (ПП). Використання однієї методики дозволяє зменшити витрати на валідацію цієї методики. Вимоги до валідаційних характеристик методик наведені у відповідній статті ДФУ [7], процедура проведення валідації докладно ви-

кладена авторами [8, 9]. Критерії прийнятності при валідації методики встановлюються відносно меж для кількісного вмісту АФІ в ГЛЗ, а саме, чим ширше допустимі межі кількісного вмісту, тим менш жорсткі критерії прийнятності для аналітичної методики.

На відміну від вказаного підходу, довірчий інтервал аналітичної методики визначення АФІ повинен стати відправною точкою у звуженні меж, що будуть застосовуватися при контролі якості проміжних продуктів, тобто використовується протилежний підхід. Це можна продемонструвати наступним чином: при використанні більш точної методики (відповідно, з меншим довірчим інтервалом) межі допусків звужуються на меншу величину. Висновком з цього твердження є те, що використання більш точних методик залишає технологічним процесам більший «простір проектних параметрів» [10]. Розширення простору проектних параметрів є особливо важливим при проведенні фармацевтичної розробки та валідації, тому що, чим у ширшому діапазоні значень параметрів проведена валідація, тим більші можливості процесів можуть використовуватися при поточному виробництві, оскільки увесь можливий діапазон параметрів техпроцесу буде доведений при валідації.

Виходячи із припущення, що кожна точка в об'ємі ПП може бути окремою дозованою одиницею готового лікарського засобу (таблеткою чи капсулою), для встановлення меж прийнятності доцільно використати підхід, який наведено в статті 2.9.40 ДФУ [11]. У випадку застосування вимог цієї статті, критерій L1 буде відповідати за нормування однорідності розподілу (дисперсію) АФІ в об'ємі ПП, а критерій L2 - за допустимий рівень відхилення вмісту АФІ в кожній пробі від середньої величини. При цьому, для гарантованого забезпечення якості кінцевого продукту, необхідно звузити у порівнянні із фармакопейними межі допусків для критеріїв L1 та L2. Ключовою відмінністю валідації ТП від рутинного контролю якості ГЛЗ є те, що відбір проб, як правило, здійснюється один раз, але кількість проб визначається валідаційним планом, який враховує особливості конкретного обладнання.

Як вже було показано авторами [12], використання вимог національної частини ДФУ загальної статті 2.9.6 [13] для величини відносно-го стандартного відхилення (RSD) неможливо для гарантування 95 % ймовірності відповідності ГЛЗ за тестом «Однорідність дозованих одиниць». Для вирішення цієї проблеми автори рекомендують використовувати підхід до визначення та встановлення «гарантуючих» RSD_{guar} ,

для розрахунку критеріїв L1 та L2 зі звуженими межами.

В нашому випадку алгоритм розрахунку критеріїв прийнятності для L1 та L2 за допомогою «гарантуючих» RSD_{guar} приймає наступний вигляд:

1. Якщо p – необхідна доля проб N ПП, вміст АФІ в яких повинно знаходитися в межах критеріїв L1 та L2 (L_X) (які дорівнюють, відповідно, 15 та 25 за ДФУ [11]), то повинно виконуватися відношення $p^N \geq 0,95$. Потім розраховують величину p .
2. За величиною p встановлюють коефіцієнт Стюдента $t(p, (N-1))$.
3. На підставі отриманих даних розраховують $RSD_{guar} \leq L_X / t(p, (N-1))$.
4. Максимальні значення приймальних чисел L_X розраховують за алгоритмом статті 2.9.40 ДФУ [11], але з використанням межі прийнятності величини RSD_{guar} за формулою: $L_X = M - X + k \times RSD_{guar}$, позначення відповідають статті 2.9.40 ДФУ: M – опорне значення, X – середній результат одиночного визначення, виражений у відсотках від номінального значення, k – константа прийнятності, яка дорівнює коефіцієнту Стюдента $t(p, (N-1))$ [11]. Оскільки план відбору проб, залежний від конструкції обладнання та специфіки процесів, може вимагати таку кількість зразків, яка не строго дорівнює 10 або 30, а, як правило, знаходиться у межах вказаного діапазону, використання коефіцієнту Стюдента є більш універсальним підходом та може бути застосований для будь-якої кількості проб, що відбираються.
5. Перевірка придатності методики визначення вмісту АФІ в ПП для процедури кваліфікації/валідації визначається на підставі розрахованого критерію L1. Теоретичне значення критерію L1 розраховується за формулою: $L1_{theor} = k \times RSD_{guar}$. Статистичний аналіз вимагає [12], щоб довірчий інтервал аналітичної методики не перевищував 1/3 від встановлених допусків, тобто в нашому випадку становить $\Delta_{FAO} = 0,32 \times L1_{theor}$. Відповідно, максимальне значення середньоквадратичного відхилення розраховують як $RSD_{FAO} = \Delta_{FAO} / t(p, f)$. Якщо отримане значення для розробленої методики $RSD_{FAO}^{real} < RSD_{FAO}$, то розроблена методика придатна для застосування.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження був проміжний продукт (ПП) «маса для таблетування» у виробництві лікарського засобу: «КОКАРВОКСИЛАЗА-

ФОРТЕ, таблетки по 25 мг» серії 010508, який містить вказану кількість тіамінпірофосфат-хлоридаміноацетато-магнію (II) (солі калію) тригідрату (з вмістом тіамінпірофосфату гідрохлориду 19,2 мг) та допоміжні речовини: лактози моногідрат; целюлозу мікрокристалічну; цукрову пудру; кальцію стеарат. В якості стандартного зразка використовували РСЗ тіамінпірофосфату гідрохлориду ($P=98,9\%$).

У ході проведення аналітичних досліджень використовували спектрофотометр «Scinco», ваги електронні Precisa XT 220A, мірний посуд класу А.

Валідація аналітичної методики

Були досліджені наступні валідаційні критерії [7]: повна прогнозована невизначеність методики, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, стабільність, внутрішньолабораторна точність.

Валідаційні характеристики методики досліджували на стандартному розчині тіамінпірофосфату гідрохлориду та його модельних розчинах з концентрацією тіамінпірофосфату гідрохлориду в діапазоні 60 – 140 % від концентрації стандартного розчину.

Специфічність

На рис. 1 наведені спектри поглинання випробуваних розчинів та стандартного розчину тіамінпірофосфату гідрохлориду. На підставі відповідності спектрів зазначених розчинів та відсутності поглинання в аналітичній області спектру розчину «плацебо» можна зробити висновки про специфічність методики.

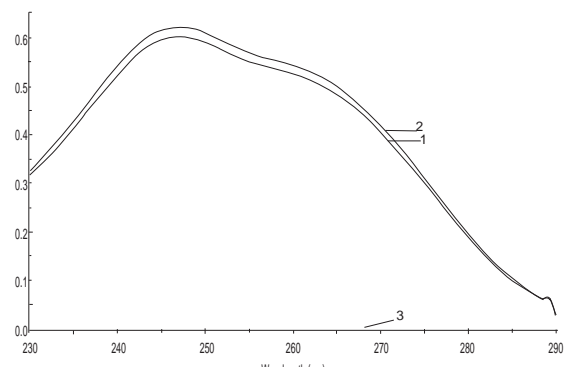


Рис. 1. Спектри поглинання стандартного розчину тіамінпірофосфату гідрохлориду (1), випробуваного розчину (2) та «плацебо» (3).

Повна прогнозована невизначеність методики.

Виходячи з методики приготування розчинів для проведення тесту «Кількісне визначення» [14], повна прогнозована невизначеність методики не перевищує критеріїв прийнятності та становить $0,84 < 1,6$, що

відповідає вимогам $\pm 5\%$ для кількісного вмісту діючої речовини (речовин).

Правильність, збіжність.

В табл. 1 наведено результати визначення валідаційних критеріїв: правильність та збіжність.

З табл. 1 можна бачити виконання критеріїв правильності та збіжності відповідно до вимог ДФУ.

Лінійність.

На підставі даних табл. 1 була побудована калібрувальна пряма, яка відображена на рис. 2.

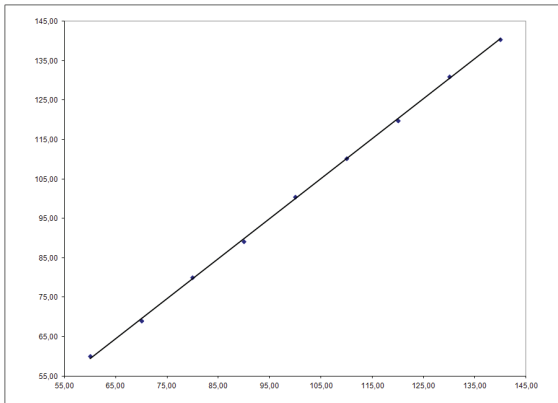


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації тіамінпірофосфату гідрохлориду в модельних розчинах в нормалізованих координатах.

В табл. 2 наведено визначення валідаційного критерію лінійності.

Таблиця 2

**МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ**

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
b	1,012	
S _b	0,007	
a	-1,26	<1,42
S _a	0,75	
RSD ₀	0,70	≤0,85
r(x)	0,999817	>0,999450
Ліміт кількісного визначення	7,46	

З табл. 2 можна бачити відповідність критерію лінійності вимогам ДФУ.

Внутрішньолaboratorна точність

На підставі визначення тіамінпірофосфату гідрохлориду в одному зразку в 3 різні дні різними аналітиками встановлена відсутність впливу випадкових факторів при відтворюванні методики в лабораторії: отримано значення критерію прийнятності $\Delta Z_{\text{intra}}=1,42 < \max \Delta_{\text{As}}=1,6$. Критерій встановлено з використанням двох випробуваних та двох стандартних розчинів для кожного дня.

Стабільність розчинів

Визначали протягом 45 хвилин. У визначений термін встановлена стабільність випробуваного та стандартного розчинів та їх придатність для проведення аналізу: отримане значення кри-

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЬНИХ РОЗЧИНІВ І ЇХ СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА

№ модельного розчину	Концентрація модельного розчину, мг/мл	Концентрація в нормалізованих координатах, X _i , %	Середнє значення оптичної густини	Середнє оптичної густини в нормалізованих координатах, Y _i , %	$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\%$
Стандартний розчин	0,0216		0,4389		
1	0,01296	60,00	0,2638	60,11	100,18
2	0,01512	70,00	0,3028	68,99	98,56
3	0,01728	80,00	0,3514	80,07	100,08
4	0,01944	90,00	0,3909	89,07	98,96
5	0,0216	100,00	0,4409	100,46	100,46
6	0,02376	110,00	0,4833	110,12	100,11
7	0,02592	120,00	0,5259	119,83	99,86
8	0,02808	130,00	0,5747	130,95	100,73
9	0,03024	140,00	0,6162	140,40	100,29
Середнє Z =			99,92		
Стандартне відхилення SD _Z =			0,70		
Довірчий інтервал Δ% = t(95%,f) × SD _Z =			1,31	< max Δ _{As} = 1,6	
Перевірка незначущості систематичної похибки					
Систематична похибка d[Z-100] =			0,08	< max δ = 0,512	
				< max Δ _{As} = 1,6	

терію прийнятності $0,14 < \max d = 0,512$. Критерій встановлено з використанням двох випробуваних та двох стандартних розчинах.

Дослідження придатності розробленого алгоритму до валідації стадії змішування

Теоретичний вміст тіамінпірофосфату гідрохлориду в ПП складає 6,4 %. Процес змішування проводиться з використанням змішувача-гранулятора горизонтального типу ємністю 200 л. Розподіл проб в об'ємі ПП повинен бути рівномірним та охоплювати можливі «критичні» зони, тому відбір проб здійснювали 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 грамів зразку, відстань від стінок становила 10 см. Ще одна проба відбиралася із центру змішувача. Контроль вмісту тіамінпірофосфату гідрохлориду в пробах здійснювали за описаною вище затвердженою та провалідованою методикою, яка внесена в методи контролю якості ЛЗ «КОКАРБОКСИЛАЗА-ФОРТЕ, таблетки по 25 мг» [14].

В таблиці 3 наведені отримані дані кількісного вмісту тіамінпірофосфату гідрохлориду в кожній пробі. Умовні позначення відповідають тим, що наведені в таблиці 2.9.40.-2 ДФУ [11].

З метою звуження меж допусків на підставі вище обґрунтованого підходу для ПП були встановлені наступні значення критеріїв прийнятності:

1. Розрахунок максимального припустимого приймального числа (L1):

Кількість відібраних проб становить $N=10$, таким чином для $p^{10} \geq 0,95$; $p \geq 0,995$. Така ймовірність відповідає коефіцієнту Стюдента $t(99,5 \%, 9) \geq 3,69$. Розраховуємо $RSD_{\text{guar}}(10) \leq 15/3,69 = 4,07$ та величину критерію прийнятності $L1 = 98,5 - 97,66 + 2,26 \times 4,07 = 10,03$.

2. Розрахунок максимального припустимої межі відхилення для кожної випробуваної дозованої одиниці від розрахованого значення M (L2):

Розраховуємо $RSD_{\text{guar}}(10) \leq 25/3,69 = 6,77$ та $L2 = 98,5 - 97,66 + 2,26 \times 6,77 = 16,14$.

3. Перевірка придатності методики визначення вмісту АФІ для процедури кваліфікації/валідації:

Теоретичне значення критерію L1 дорівнює: $L1_{\text{theor}} = 2,26 \times 4,07 = 9,2$. Довірчий інтервал аналітичної методики становить $\Delta_{\text{FAO}} = 0,32 \times 9,2 = 2,9$. Відповідно, максимальне значення середньоквадратичного відхилення розраховуються як $RSD_{\text{FAO}} = 2,9/2,31 = 1,27$. Отримане значення RSD для розробленої методики $0,7 < 1,27$ (см. табл. 1), що вказує на придатність її до застосу-

вання визначення вмісту АФІ для процедури кваліфікації/валідації.

Результати, наведені в табл. 3 свідчать, що однорідність розподілу діючої речовини в ПП при виробництві оригінального лікарського засобу «КОКАРБОКСИЛАЗА-ФОРТЕ, таблетки по 25 мг» відповідає більш жорстким вимогам, ніж ті, за якими буде контролюватися якість кінцевого продукту. Тому можна зробити висновок, що використання підходу, наведеного в статті 2.9.40 ДФУ [11], з обґрунтованим звуженням меж є доцільним для планування та проведення робіт із валідації технологічного процесу, зокрема, стадії змішування при виробництві твердих нестерильних лікарських засобів.

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТ ОБРОБКИ ВИХІДНИХ ДАНИХ
ЗА УМОВАМИ СТАТТІ 2.9.40 ДФУ

Вихідні дані		Результат		
Змінна	Значення	Змінна	Значення	Відповідність
a ₁	6,11	x ₁	95,47	Відповідає за L2
a ₂	5,92	x ₂	92,50	Відповідає за L2
a ₃	5,98	x ₃	93,44	Відповідає за L2
a ₄	6,55	x ₄	102,34	Відповідає за L2
a ₅	6,34	x ₅	99,06	Відповідає за L2
a ₆	6,38	x ₆	99,69	Відповідає за L2
a ₇	5,96	x ₇	93,13	Відповідає за L2
a ₈	6,54	x ₈	102,19	Відповідає за L2
a ₉	6,46	x ₉	100,94	Відповідає за L2
a ₁₀	6,26	x ₁₀	97,82	Відповідає за L2
номінальний вміст	6,40	\bar{X}	97,66	
результат кількісного визначення	6,35	n	10	
T	99,22	k	2,26	
		s	3,7874	
		RSD	3,88	
		M	98,50	
		M-L2	82,36	
		M+L2	114,64	
		AV	9,41	Відповідає за L1

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Теоретично обґрунтований та практично підтверджений алгоритм дій при плануванні та проведенні валідації технологічного процесу з урахуванням необхідності її аналітичного супроводу.
2. Запропонований та практично підтверджений новий підхід до встановлення критеріїв прийнятності при валідації технологічного

процесу, заснований на вимогах статті 2.9.40 Державної фармакопеї України «Однорідність дозованих одиниць» при статистичному обґрунтуванні звуження меж допусків на підставі валідаційної характеристики методики – довірчого інтервалу.

3. Розроблений підхід до перевірки придатності кінцевої аналітичної процедури, незалежно від метода аналізу для цілей застосування її в валідації/кваліфікації технологічного обладнання, валідації окремих операцій/стадій, або технологічного процесу в цілому.
4. Розроблена та валідована методика кількісного визначення тіамініпрофосфату гідрохлориду в проміжних продуктах та готовому лікарському засобі «КОКАРБОКСИЛАЗА-ФОРТЕ, таблетки по 25 мг».
5. На підставі запропонованого підходу та валідованої методики проведена валідація стадії змішування при виробництві оригінального лікарського засобу «КОКАРБОКСИЛАЗА-ФОРТЕ, таблетки по 25 мг». Показано, що розроблений підхід придатний до аналітичного супроводу валідації технологічного процесу виробництва готових лікарських засобів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

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. Шестопал О.А. Розробка підходів до валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів / О.А. Шестопал, Ю.В. Підпружников// Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2008. – №2, Т.1. – С. 20-25.
4. Guidance for Industry ANDAs: Blend Uniformity Analysis // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research – August 1999 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).
5. Re: FDA «Draft Guidance For Industry on ANDAs: Blend Uniformity Analysis» [Docket No. 99D-26351].
6. Guidance for Industry Powder Blends and Finished Dosage Units—Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research – November 2003.
7. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 58-67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2-4.
8. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ / А.И. Гризодуб// Фармаком. – 2002. – № 3 – С. 42-50.
9. Гризодуб А.И. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта /А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко [и др.] // Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3-17.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). – К.: МОЗ України, 2011. – 33.
11. 2.9.40. Однорідність дозованих одиниць // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 3. – 2009. – С. 60-63.
12. Гризодуб А.И. Обеспечение фармакопейных требований к растворению твердых дозированных форм с традиционным высвобождением / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.В. Дмитриева// Фармаком. – 2006. – № 4 – С. 39-50.
13. 2.9.6. Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 158-161. – Доп. 1. – Харків: PIPEГ, 2004. – С. 71-73.
14. Методи контролю якості до Реєстраційного посвідчення № UA/11886/01/01 Наказ МОЗУ № 939 від 20.12.11 на ЛЗ «КОКАРБОКСИЛАЗА-ФОРТЕ, таблетки по 25 мг».

УДК 658.511.8; 658.5.012.7; 543.066:615.11:615.281.9**С.А.Шкляев, Ю.В.Подпружников****ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ ТРЕБОВАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Теоретически обоснован и практически подтвержден алгоритм планирования и проведения валидации технологического процесса с учетом необходимости ее аналитического сопровождения. Предложен новый подход к установлению критериев приемлемости при валидации технологических процессов, основанный на требованиях статьи 2.9.40 Государственной фармакопеи Украины «Однородность дозированных единиц». Разработана и валидирована аналитическая методика количественного определения тиаминапирофосфата гидрохлорида спектрофотометрическим методом, которая применена для аналитического сопровождения стадии смешивания технологического процесса при производстве оригинального лекарственного средства «КОКАРБОКСИЛАЗА-ФОРТЕ, таблетки по 25 мг».

Ключевые слова: критерии приемлемости при валидации технологических процессов, валидация аналитической методики, доверительный интервал.

UDC 658.511.8; 658.5.012.7; 543.066:615.11:615.281.9**S.A.Shklyayev, Y.V.Pidpruzhnykov****USE OF THE PHARMACOPOEAL REQUIREMENTS FOR PERFORMING OF THE TECHNOLOGICAL PROCESSES VALIDATION FOR THE SOLID MEDICINES PRODUCTION**

The novel algorithm of planning and executing of process validation which accompanied by analytical support was theoretically justified and practically confirmed. A new approach to determination the acceptance criteria for the process validation, based on the requirements of Article 2.9.40 of the State Pharmacopoeia of Ukraine «Uniformity of dosage units» was proposed. The spectrophotometric method for the quantitative determination of thiaminepyrophosphate hydrochloride was developed and validated and it was used to perform the validation of mixing stage in the production of an original medicine «COCARBOXYLASE-FORTE tablets 25 mg».

Key words: acceptance criteria for the process validation, validation of analytical method, confidence interval

Адреса для листування:

08132, Києво-Святошинський район,
м. Вишневе, вул. Київська 6,
Тел./факс: (044)-239-08-99;
E-mail: mail2serg@gmail.com

Надійшла до редакції:

24.05.2012