

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ**
ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОВАНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ»

Виконала: здобувачка вищої освіти,
групи ЯССм(1,5з)-02
спеціальності: 073 Менеджмент
освітньої програми Якість, стандартизація та
сертифікація
Марія БЕЛЯК

Керівник: асистент кафедри менеджменту,
маркетингу та забезпечення якості у фармації
к. фарм. н., Олена ШУВАНОВА

Рецензент: начальник відділу управління якістю
ПраАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Тетяна НІКОЛІНА

Харків — 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Метою дослідження є запропонувати шляхи оптимізації проведення валідації технологічного процесу виробництва таблетованих лікарських форм на фармацевтичному підприємстві. Розроблено план проведення валідації та виконано валідацію технологічного процесу виробництва лікарського засобу «Періндопрес® А» у формі таблеток. Запропоновано можливі шляхи оптимізації валідації технологічного процесу.

Кваліфікаційна робота складається з вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліка використаних літературних джерел, додатку), викладена на 44 сторінках, включає 4 таблиці 8 рисунків, а також 30 джерел літератури.

Ключові слова: валідація технологічного процесу, верифікація, лікарський засіб, таблетки, Періндопрес® А.

ABSTRACT

The purpose of the study is to propose ways to optimize the validation of the technological process of the production of tablet dosage forms at a pharmaceutical enterprise. A validation plan was developed and the technological process of the production of the drug «Perindopres® A» in the form of tablets was validated. Possible ways to optimize the validation of the technological process are proposed.

The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of used literary sources, application), laid out on 44 pages, includes 4 tables and 8 figures, as well as 30 literature sources.

Key words: technological process validation, verification, medicinal product, tablets, Perindopress® A.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ВАЛІДАЦІЇ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА.....	7
1.1. Поняття валідації технологічного процесу та її основні засади.....	7
1.2. Значення валідації для фармацевтичного виробництва.....	9
1.3. Методи валідації технологічного процесу фармацевтичного виробництва.....	11
Висновки до розділу 1	13
РОЗДІЛ 2. ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ.....	14
2.1. Характеристика об'єкта дослідження	14
2.2. Етапи валідації технологічного процесу	17
2.3. Використання сучасних технологій та обладнання для проведення валідації	21
2.4. Проведення валідації технологічного процесу	26
Висновки до розділу 2	30
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВАЛІДАЦІЇ ТА РОЗРОБКА ПЛАНУ ДІЙ	31
3.1. Аналіз результатів, отриманих під час проведення валідаційних робіт	31
3.2. Розробка рекомендацій щодо оптимізації технологічного процесу	41
Висновки до розділу 3	43
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45
ДОДАТКИ.....	48

ВСТУП

Попит на лікарські засоби щороку збільшується під впливом багатьох чинників. Розвиток фармацевтичної промисловості супроводжується появою нових виробників та збільшенням обсягів виробництва фармацевтичних препаратів. Неправильно організований технологічний процес може призвести до виробництва небезпечних або неякісних лікарських засобів, що можуть завдати шкоди пацієнтам.

Дотримання встановлених умов виробництва лікарських засобів є запорукою отримання якісної продукції та гарантування безпеки споживачам. Одним з показників, що доводить якість препаратів, є підтверджені позитивні результати проведеної валідації технологічного процесу виробництва фармацевтичних продуктів. Валідація дозволяє підтвердити, що технологічний процес виробництва лікарських засобів відповідає всім встановленим стандартам якості. Це передбачає забезпечення стабільності складу, дотримання точності дозування, а також правильну фармацевтичну форму препарату (таблетки, сиропи, мазі тощо). Валідація забезпечує необхідну ефективність і безпеку для споживачів кінцевого продукту. Тому тема кваліфікаційної роботи «Оптимізація проведення валідації технологічного процесу виробництва таблетованих лікарських форм на фармацевтичному підприємстві» є актуальною.

Мета дослідження. Дослідження шляхів оптимізації проведення валідації технологічного процесу виробництва таблетованих лікарських форм на фармацевтичному підприємстві.

Завдання дослідження. Відповідно до зазначеної мети необхідно вирішити наступні завдання:

- проаналізувати існуючі підходи проведення валідації технологічного процесу;
- провести валідацію технологічного процесу виробництва продукту;

- провести обробку отриманих в ході проведення валідації технологічного процесу даних та їх відповідність визначеним критеріям прийнятності;
- проаналізувати дані лабораторних досліджень отриманого продукту (кількісні та якісні характеристики);
- розробити рекомендації щодо оптимізації проведення валідації технологічного процесу виробництва таблетованих лікарських форм на фармацевтичному підприємстві.

Об'єкт дослідження. Технологічний процес виробництва лікарського препарату Періндопрес® А у формі таблеток.

Предмет дослідження. Шляхи оптимізації процесу проведення валідації технологічного процесу.

Методи дослідження. При виконання даної роботи був застосований комплексний підхід, а саме застосований аналіз критичних параметрів процесу; статистичний аналіз та контроль якості; хімічний аналіз та тестування якості, мікробіологічні дослідження. Обробку отриманих експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати валідації технологічного процесу виготовлення таблетованих лікарських форм можуть бути корисними для виробничих фармацевтичних підприємств. Розроблені рекомендації щодо оптимізації можуть бути впроваджені в практичну діяльність для більш ефективного використання трудових, матеріальних та часових ресурсів, що безпосередньо впливає на економічні показники продукту.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати дослідження були представлені на I Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Фармацевтичні технології, стандартизація та забезпечення якості лікарських засобів», 21 листопада 2024 р., м. Харків.

За результатами дослідження були опубліковані тези: «Організація проведення валідації технологічного процесу виробництва таблетованих лікарських форм на фармацевтичному підприємстві».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліка використаних літературних джерел, викладена на 44 сторінках, включає 4 таблиці 8 рисунків, а також 30 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1.

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ВАЛІДАЦІЇ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

1.1. Поняття валідації технологічного процесу та її основні засади

Виробництво лікарських засобів суттєво відрізняється від інших галузей промисловості, оскільки в ньому надзвичайно важлива увага приділяється забезпеченню якості. Це пояснюється тим, що низька якість продукції може мати серйозні наслідки для здоров'я пацієнта. Ефективність ліків багато в чому залежить від здатності виробника гарантувати, що процес виробництва забезпечує відтворення клінічного зразка продукції з однаковою якістю — без відхилень у кращу чи гіршу сторону.

Ця вимога є особливо складною через численні фактори, які створюють значну варіативність у виробництві лікарських засобів. Тому існує необхідність максимально стандартизувати всі елементи виробничого процесу та мінімізувати вплив випадкових чинників.

До кожного етапу виробництва, включно з підготовкою, висуваються суворі вимоги, і кожен критичний крок ретельно перевіряється за допомогою валідації.

Валідація є однією з найскладніших складових стандартів GMP. Її складність зумовлена багатозначністю цього поняття та тим, що воно досі є відносно новим для українських виробників фармацевтичної індустрії. Аналіз наявних у публікацій на цю тему показує, що валідація є складним, дорогим і тривалим процесом. Очевидно, що розмір витрат часу і фінансів на валідацію повинні бути виправданими і визначатися об'єктивними критеріями.

Ефективно організована валідація технологічних процесів за міжнародними нормами є обов'язковою та невід'ємною частиною життєвого циклу виробництва стерильних лікарських засобів, фармацевтичних продуктів і процесів, одним із етапів системи управління якістю сучасних

фармацевтичних підприємств та об'єднує методи, що описані в принципах Належної виробничої практики (GMP) та стандартах ISO серії 9000 [23].

Складність валідаційної діяльності проявляється й у надмірній кількості визначень терміну «валідація». Нижче наведено декілька таких визначень:

1. «Валідація — дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система, дійсно дають очікувані результати» [9].

2. «Валідація — отримання документованого доказу, що дає високу ступінь впевненості в тому, що процес буде постійно виробляти продукт, що відповідає попередньо встановленим вимогам і показникам якості» [23].

3. «Валідація — дія по доказу того, що будь-який матеріал, процес, процедура, діяльність, обладнання або механізм, використовувані для виробництва або контролю (лікарських засобів), можуть, будуть і дозволяють досягати очікуваного результату» [22].

4. «Валідація — дії, які доводять у відповідність з принципами GMP, що будь-яка процедура, процес, обладнання, матеріал, діяльність або система дійсно приводять до очікуваних результатів» [14].

Основні засади валідації технологічного процесу:

1. Системність — процес валідації має бути структурованим, організованим і проводитися у відповідності з визначеними стандартами, наприклад, GMP (Good Manufacturing Practices).

2. Документованість — усі етапи валідації, отримані дані, а також висновки мають бути чітко задокументовані. Це забезпечує можливість перевірки процесу зовнішніми аудиторами чи регуляторними органами.

3. Принцип життєвого циклу — валідація охоплює всі стадії життєвого циклу продукту, починаючи з розробки процесу і до його комерційного виробництва.

4. Науковий підхід — основою валідації є використання науково обґрунтованих методів, статистичних аналізів та емпіричних даних, щоб підтвердити стабільність і ефективність процесу.

5. Контроль ключових параметрів — ідентифікація та контроль критичних параметрів і змінних (Critical Process Parameters, CPPs), які можуть впливати на якість готової продукції.

6. Оцінка ризиків — проведення аналізу ризиків для визначення можливих точок невідповідностей і розробки заходів для їх мінімізації.

7. Постійний моніторинг — після успішної валідації процес повинен підлягати постійному моніторингу та періодичній повторній валідації для забезпечення стабільності.

8. Відповідність нормативним вимогам — валідація має відповідати міжнародним стандартам (наприклад, ISO, ICH, FDA) та локальним нормативним актам, які регулюють виробництво продукції у відповідній галузі.

Мета валідації:

1. Забезпечення стабільного і передбачуваного виробництва продукції.
2. Виявлення та усунення потенційних джерел дефектів.
3. Підтвердження відповідності продукції нормативним вимогам.
4. Забезпечення споживачів у якості, ефективності та безпеці продукту.

1.2. Значення валідації для фармацевтичного виробництва

Забезпечення якості — це систематичний підхід до управління та контролю якості продукції або послуг з метою забезпечення відповідності їх специфікаціям та вимогам. У фармацевтиці, наприклад, основне та важливе, щоб лікарські засоби відповідали визначеним нормативам і стандартам. Забезпечення якості грає важливу роль у виробництві безпечних та ефективних лікарських продуктів.

Валідація процесів є одним з етапів забезпечення якості та систем.

Валідація процесу здійснюється з метою не покращення якості продукції, а виявлення у критичних етапах процесу невідповідностей рівня забезпечення якості продукту та впровадження заходів для їх усунення. Іншими словами, результати валідації процесу можуть вказати на необхідність удосконалення умов виробництва.

Валідація у фармацевтичному виробництві є критично важливим процесом, оскільки продукція цієї галузі безпосередньо впливає на здоров'я та життя людей. Вона забезпечує довіру до якості лікарських засобів та гарантує, що продукція відповідає суворим нормативним вимогам і стандартам.

Основне значення валідації:

1. Забезпечення якості продукції — валідація гарантує, що кожна серія виробленого продукту відповідає встановленим специфікаціям, стандартам якості та вимогам безпеки. Це знижує ризик випуску продукції з дефектами.

2. Дотримання нормативних вимог — у фармацевтичній галузі виробництво регулюється стандартами GMP (Good Manufacturing Practices), а також іншими міжнародними та національними вимогами, наприклад, FDA, ЕМА, WHO, ІСН. Валідація підтверджує, що виробничий процес відповідає цим нормам.

3. Забезпечення безпеки пацієнтів — гарантована якість лікарських засобів знижує ризик негативного впливу на здоров'я пацієнтів через помилки у виробничому процесі.

4. Контроль критичних параметрів — валідація ідентифікує критичні параметри процесу (Critical Process Parameters, CPP) і гарантує, що вони залишаються стабільними. Це сприяє передбачуваності виробництва і стабільності якості продукції.

5. Мінімізація ризиків — завдяки аналізу ризиків (Risk Assessment) та впровадженню належних заходів контроль валідація знижує ймовірність виникнення помилок у процесі виробництва.

6. Ефективне управління ресурсами — валідація дозволяє зменшити втрати сировини, часу і фінансів завдяки зниженню кількості відходів та запобіганню переробкам через дефекти продукції.

7. Довготривала стабільність виробничого процесу — стабільний і перевірений процес сприяє прогнозованості результатів виробництва навіть при масштабуванні чи введенні нових ліній.

8. Захист від регуляторних санкцій — у разі недотримання стандартів якості компанія може отримати штрафи, призупинення виробництва чи відкликання продукції з ринку. Валідація знижує такі ризики.

9. Зростання довіри споживачів та партнерів — якість та безпека фармацевтичної продукції, підтверджені надійними процесами валідації, формують довіру до компанії серед пацієнтів, медичних працівників та партнерів.

10. Підготовка до аудитів — у фармацевтичній галузі валідація є ключовим аспектом для проходження зовнішніх і внутрішніх аудитів, зокрема перевірок регуляторних органів.

1.3. Методи валідації технологічного процесу фармацевтичного виробництва

Валідація процесу зазвичай має бути завершена перед початком розповсюдження та продажу лікарського засобу, що називається перспективною валідацією.

Згідно з настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», кваліфікація процесу (PQ), що виконується для конкретного виробничого процесу обраного продукту, також відома як валідація продукту (PV) [10]. Перевірити правильність роботи систем, технологічних процесів, обладнання та результатів тестувань можна за допомогою перспективних, супутніх або ретроспективних досліджень.

1. Перспективна валідація (prospective validation)

Цей тип валідації проводиться перед початком серійного виробництва продукції, призначеної для продажу. В межах перспективної валідації виконуються всі етапи кваліфікації (DQ, IQ, OQ, PQ), а також валідація процесів і аналітичних методів.

Для ефективної валідації слід провести достатню кількість виробничих циклів і спостережень, щоб виявити можливу варіативність і тенденції процесу. Як правило, три послідовні серії, що відповідають узгодженим параметрам, вважаються достатніми для підтвердження стабільності процесу. Це вимога, вперше встановлена FDA у 1987 році, нині поширена серед регуляторних органів.

Перспективна валідація охоплює такі аспекти:

- опис процесу та його критичних етапів;
- перелік обладнання і його статус калібрування;
- специфікації на готову продукцію;
- контрольні точки, критерії прийнятності, план відбору проб і методи аналізу;
- графік проведення та розподіл обов'язків.

2. Супутня валідація (concurrent validation)

Цей тип валідації здійснюється безпосередньо під час серійного виробництва продукції, призначеної для продажу. Обов'язковими є всі етапи кваліфікації та валідації процесів і методів аналізу.

Супутня валідація застосовується рідко та часто викликає негативну реакцію інспекторів. Для визначення необхідної кількості повторень процесів рекомендується використовувати статистичний підхід (SPC). Кількість повторень залежить від контрольованих параметрів і визначається індивідуально.

3. Ретроспективна валідація (retrospective validation)

Ця валідація виконується для продуктів, що вже знаходяться на ринку, на основі даних, зібраних під час виробництва, випробувань і контролю.

Ретроспективна валідація зазвичай застосовується до процесів, які спочатку не були валідовані. Для оцінки стабільності процесу аналізуються дані 10–30 послідовних серій. За наявності обґрунтованих причин кількість серій може бути зменшена. У цьому процесі часто використовується метод статистичного управління процесами (SPC) [17].

4. Ревалідація (re-validation)

Це повторна валідація процесу для підтвердження того, що внесені зміни (у процес, обладнання, технологію тощо) не вплинули негативно на якість продукції. Ревалідація проводиться у разі змін упаковки, технології, обладнання або інших факторів, що можуть вплинути на характеристики продукту.

Для ревалідації рекомендовано застосовувати методи, які дозволяють оцінити варіабельність параметрів і їх вплив на якість продукції. Зокрема, метод «найгіршого випадку» перевіряє процес за граничними умовами параметрів, щоб підтвердити його стабільність.

Метод «найгіршого випадку» – цей підхід використовується для оцінки операційних меж процесу. Перевіряються мінімальні та максимальні допустимі умови, які можуть спричинити помилки або вплинути на якість продукції. Така валідація демонструє, що процес залишається стабільним навіть у критичних умовах, а перевищення цих меж під час виробництва може викликати ризики.

Таким чином, валідація є потужним інструментом для забезпечення якості лікарських засобів.

Висновки до розділу 1

1. Проаналізовано поняття валідації технологічного процесу та її основні засади.
2. Розглянуто важливість та необхідність проведення валідації технологічного процесу на фармацевтичному підприємстві.
3. Вивчено основні методи валідації технологічного процесу та їх реалізацію на фармацевтичних підприємствах.

РОЗДІЛ 2.

ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

2.1. Характеристика об'єкта дослідження

Зазвичай, розробка технології виготовлення лікарського засобу є досить тривалим процесом, під час якого технологічні параметри можуть суттєво змінюватись для досягнення запланованих стандартів якості на основі набутого досвіду та врахування отриманих результатів. Починати валідацію технологічного процесу доцільно тоді, коли він повністю зрозумілий, тобто визначені основні параметри та встановлено критерії їх прийнятності. Таким чином, на цьому етапі не має бути передбачено внесення значних змін [13].

Оскільки дані з валідації технологічного процесу не є обов'язковими в повному обсязі на етапі проведення клінічних випробувань, але є важливою частиною досьє на етапі реєстрації лікарського засобу, доцільно організувати валідацію на етапі завершення клінічних досліджень, коли технологія виготовлення вже розроблена та перевірена, є специфікації та методи контролю, а препарат перебуває під наглядом регуляторних органів. Отже, далі можлива незначна варіабельність деяких показників технологічного процесу лише під час масштабування на виробничі умови при виготовленні препарату у стандартних серіях .

Якщо на етапі впровадження у виробництво передбачаються зміни в параметрах ведення процесу, на цьому етапі пропонується провести валідацію тих етапів технологічного процесу та параметрів, які в першу чергу забезпечують безпеку лікарського засобу і повинні залишатися незмінними, наприклад, стерильність продукту чи матеріалів первинної упаковки, відсутність механічних домішок та пірогенів тощо. Повну ж валідацію інших параметрів слід здійснити не менш, ніж на трьох

послідовних серіях, і в подальшому після відпрацювання таких параметрів у виробничому масштабі.

Якщо впроваджується нова виробнича рецептура або метод виготовлення, необхідно провести дії, які підтверджують її придатність для серійного виробництва; слід довести, що при використанні сертифікованих матеріалів та кваліфікованого обладнання встановлений процес забезпечує стабільне отримання продукції необхідної якості [17].

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» — одна з найбільших фармацевтичних компаній України та лідер ринку України за обсягом продажів в натуральному виразі. Вона займається виробництвом лікарських засобів, які використовуються для лікування різноманітних захворювань. Фірма була заснована у 1930 році і має багаторічну історію, яка включає в себе розвиток на ринку медичних продуктів та інноваційні рішення в галузі охорони здоров'я.

Основні напрямки діяльності компанії:

1) Виробництво ліків — «Дарниця» виробляє широкий асортимент лікарських засобів, зокрема таблетки, ін'єкції, мазі, сиропи та інші форми лікарських засобів. Компанія випускає 15 лікарських форм та понад 180 препаратів з фокусом на кардіологію, неврологію та управління болем.

2) Дослідження і розвиток — компанія активно інвестує в дослідження і розробки нових ліків, а також у модернізацію виробництва для відповідності міжнародним стандартам.

3) Підтримка якості — «Дарниця» має сертифікації GMP (Good Manufacturing Practice), що гарантує високу якість і безпеку продуктів.

4) Експорт — фірма активно експортує свою продукцію в різні країни, зокрема до Європи, СНД та інших ринків.

Фірма також займається розробкою лікарських засобів за міжнародними стандартами, підтримує високий рівень технологічних інновацій і орієнтована на задоволення потреб пацієнтів і лікарів.

ПраТ «Дарниця» активно підтримує соціальні ініціативи і займається благодійністю, сприяючи поліпшенню якості охорони здоров'я в Україні.

Загальна площа території підприємства складає 11,5 га, а виробничий комплекс 74 тис м². Одним з цехів є цех твердих лікарських засобів, на якому виробляється 1/3 всіх лікарських засобів. Загальна площа 15 тис. м². Потужність виробництва на сьогодні складає 4 мільярди таблеток на рік. Даний цех може випускати тверді лікарські засоби у вигляді таблеток звичайних, таблеток вкритих оболонкою, капсул та гранул.

На ПраТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» було проведено валідацію продукту «Періндопрес® А». причина валідації — збільшений об'єм серії. Предметом валідації був технологічний процес виробництва лікарського засобу у вигляді таблеток. Вид валідації — первинна валідація технологічного процесу. Об'єм валідації — три послідовні серії препарату зі стандартним розміром серії 64 кг.

При проведенні валідаційних робіт користувались вимогами та рекомендаціями наступних міжнародних та національних нормативів, заводських правил і директив:

- Лікарські засоби. Належна виробнича практика [10]
- Лікарські засоби. Валідація процесів [9]
- Державна фармакопея України [5]
- EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Chapter 1. Pharmaceutical Quality System. [24]
- Guide to Good manufacturing practice for medicinal products. Annexes — [25]
- Validation master plan. Installation and operational qualification. Non sterile process validation. Cleaning validation [30]
- ISO 2859-1:1999. Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection [27]

- A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 2 [23]
- ISPE. Pharmaceutical Engineering Guid [28].
- Валідаційний майстер-план ЦТЛЗ
- SOP «Виконання специфічних валідаційних випробувань при виробництві твердих лікарських форм ЦТЛЗ та ДМЛФ».
- Специфікація на проміжну продукцію.
- Специфікація на нерозфасовану продукцію.
- Специфікація для контролю готового лікарського засобу.

2.2 Етапи валідації технологічного процесу

Перед початком валідації технологічного процесу необхідним є виконання кількох ключових дій, які забезпечать правильну організацію і успішне проведення валідації (рис. 2.1).

Нижче приведений поетапний опис заходів, які були виконанні перед початком проведення валідації технологічного процесу:

1. На даному етапі визначаються основні учасники валідаційного процесу.

Валідаційна команда – координуючий орган, який формує політику по валідації на підприємстві в цілому, ставить завдання і визначає пріоритети щодо проведення валідації. Валідаційна команда повинна складатися з фахівців з різних напрямів, що дозволяє забезпечити всебічний підхід до процесу.

Керівник групи несе відповідальність за загальну координацію роботи команди, прийняття ключових рішень та забезпечення відповідності всіх етапів валідації вимогам.

Члени валідаційної команди несуть відповідальність за вчасність, відповідність та якість виконання валідаційних робіт.

2. Даний етап передбачає створення детального плану, в якому визначаються основні етапи валідаційних робіт, ресурси, часові рамки і

методи, які будуть використані для перевірки ефективності технологічного процесу. Валідаційний план має бути узгоджений з виробничим планом, щоб валідаційні роботи не заважали основному виробничому процесу.

3. Протокол валідації є документом, що детально описує всі параметри, які будуть контролюватися під час валідації, а також критерії прийнятності для кожного з них. У протоколі також повинні бути зазначені методи вимірювання цих параметрів.

4. Протокол валідації є основним документом для виконання робіт, тому його впровадження в дію є важливим кроком для початку процесу валідації. після розробки протоколу необхідно його затвердження відповідальними особами.

5. Оцінка відповідності вимогам нормативної документації та валідаційного майстер плану. Потрібно перевірити, чи відповідає протокол валідації вимогам нормативних актів, стандартів, керівних документів GMP та ISO, а також вимогам валідаційного майстер-плану підприємства.

6. На цьому етапі потрібно перевірити, що всі приміщення, обладнання та інженерні системи підготовлені до виконання валідаційних робіт. Це включає перевірку наявності сертифікатів, підтвердженої та діючої кваліфікації та технічного стану всіх використовуваних матеріалів та систем.

7. Валідація вимагає залучення висококваліфікованих спеціалістів. На цьому етапі потрібно переконатися, що всі учасники процесу мають відповідні навички та знання для правильного виконання своїх обов'язків.

8. Потрібно визначити наявність усіх необхідних сировинних матеріалів, допоміжних речовин, реагентів і пакувальних матеріалів для проведення валідації. Це має бути перевірено і забезпечено завчасно, щоб уникнути затримок під час валідаційних робіт.

9. Повідомлення відділу валідації та всіх зацікавлених сторін є важливим кроком, щоб забезпечити організованість процесу і своєчасне виконання робіт.

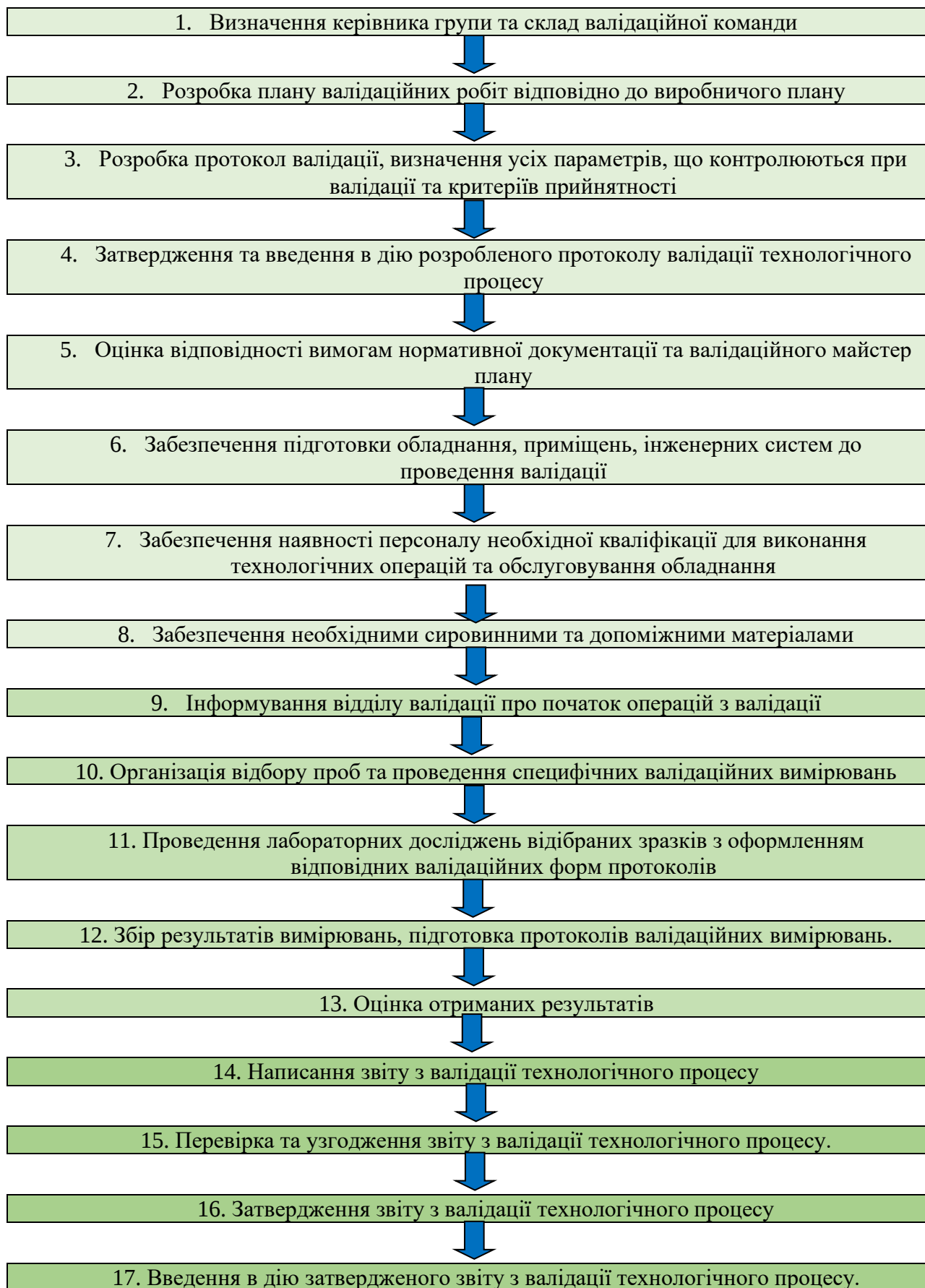


Рис. 2.1. Заходи, що були виконанні перед початком проведення валідації технологічного процесу

10. На цьому етапі необхідно забезпечити збір зразків продукції або матеріалів для подальших вимірювань. Вибір проб повинен бути виконаний відповідно до заздалегідь затвердженого протоколу валідації і охоплювати весь виробничий процес та всі критичні етапи виробництва.

11. Відібрані зразки повинні бути перевірені в лабораторії. Це включає проведення всіх необхідних аналізів, таких як хімічні, фізичні, мікробіологічні дослідження, а також документування результатів у формі протоколів.

12. Зібрані дані повинні бути систематизовані і підготовлені у вигляді протоколів вимірювань, що містять усі виміряні параметри і результати перевірки.

13. На цьому етапі проводиться ретельний аналіз отриманих результатів валідації, щоб визначити, чи відповідають вони встановленим критеріям прийнятності та нормативним вимогам. Оцінка результатів дозволяє зрозуміти, чи технологічний процес забезпечує необхідну якість продукції та чи всі контрольовані параметри знаходяться в межах допустимих значень. Це включає порівняння отриманих даних з критеріїв, зазначених у протоколі валідації технологічного процесу.

14. Цей етап включає підготовку детального звіту, який містить всю інформацію, отриману під час валідації технологічного процесу. Звіт є офіційним документом, що надає підсумки валідації, аналіз отриманих результатів, а також висновки і рекомендації для подальших дій. Звіт включає в себе опис процесу валідації, методи, застосовані для вимірювання параметрів, результати вимірювань, порівняння з критеріями прийнятності та оцінку відповідності нормативним вимогам.

15. Після написання звіту він проходить перевірку на відповідність стандартам, точність даних та відповідність вимогам внутрішніх процедур підприємства. Це може включати перевірку на відповідність до протоколу валідації, перевірку правильності обчислень, узгодження результатів з

іншими документами. Зазвичай звіт перевіряється відповідними фахівцями, та інші зацікавленими сторонами.

16. Після перевірки та узгодження звіт передається на затвердження. Затвердження звіту є офіційним підтвердженням того, що всі етапи валідації пройшли успішно, і технологічний процес може бути застосований на виробництві. Під час затвердження перевіряється, чи всі вимоги виконані, а також оцінюються рекомендації та можливі коригувальні заходи.

17. Після затвердження звіту з валідації технологічного процесу, цей документ вводиться в дію. Це означає, що технологічний процес і всі результати валідації стають офіційними та можуть бути використані для серійного виробництва. На цьому етапі звіт стає частиною документації, яку використовують для контролю якості та регуляторного нагляду. У разі наявності у звіті рекомендацій можуть бути оновлені або інструкції з технології виробництва та інші документи, що регулюють процес.

2.3 Використання сучасних технологій та обладнання для проведення валідації

Сучасні технології та обладнання є важливими складовими для забезпечення ефективної та точної валідації технологічних процесів. Вони дозволяють забезпечити високий рівень контролю, точність вимірювань та повторюваність результатів, що значно знижує ризик помилок. Ось які сучасні технології та обладнання використовуються на різних етапах валідації (рис. 2.2).



Рис. 2.2 Технології та обладнання на різних етапах валідації

1. Автоматизація процесів. Сучасні автоматизовані системи значно спрощують процес валідації, автоматизуючи ключові етапи контролю та вимірювань. Системи управління виробничими процесами (SCADA, DCS) дозволяють автоматично зберігати та аналізувати дані в реальному часі, що забезпечує точність вимірювань і дає можливість оперативно реагувати на будь-які відхилення. Переваги:

- висока точність вимірювань;
- автоматичне зберігання даних для подальшого аналізу;
- спрощення контролю за процесами в реальному часі;

2. Сучасне лабораторне обладнання. Для проведення валідації технологічного процесу необхідно використовувати сучасне лабораторне обладнання, яке забезпечує точність вимірювань, надійність результатів та ефективність тестування сировини, готової продукції, а також процесів на всіх етапах виробництва. В процесі валідації використовують наступне обладнання:

- Високоефективний рідинний хроматограф (рис. 2.3) — є критично важливими інструментами при валідації в фармацевтичній промисловості та інших областях, де необхідно точно вимірювати концентрації різних речовин.



Рис. 2.3 Високоефективний рідинний хроматограф (ВЕРХ) Alliance®
(Виробник Waters, USA)

Використання хроматографів при валідації дозволяє:

- 1) Квантифікувати активні інгредієнти — точно виміряти концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських засобах, що є ключовим для забезпечення їх ефективності.
- 2) Визначення домішок — ідентифікація та квантифікація домішок у фармацевтичних продуктах, що можуть впливати на безпеку та якість.
- 3) Аналіз стабільності — визначення, як зберігання та умови обробки впливають на склад і концентрацію інгредієнтів у продукті.
- 4) Контроль якості сировини та готової продукції — забезпечує необхідні дані для контролю якості як на вхідному, так і на вихідному етапах виробництва.
- 5) Визначення складу продукту та кількісний вміст активних інгредієнтів.

Переваги використання обладнання:

- зменшення похибок і підвищення точності вимірювань;
 - можливість проводити тестування в автоматичному режимі;
 - широкий спектр аналізів для різних типів продукції.
- Тестер для визначення середньої маси таблеток (рис. 2.4) — використовується для забезпечення відповідності продукції до фармацевтичних стандартів і вимог регуляторних органів щодо точності дозування лікарських засобів. Необхідність застосування даного обладнання:
 - Забезпечення однорідності дозування — дозволяє переконатися, що кожна таблетка має дотриману вагу, що є життєво важливим для ефективності та безпеки лікарського засобу.
 - Відповідність стандартам — допомагає забезпечити відповідність встановленим критеріям специфікацій.
 - Контроль якості — дозволяє виявити будь-які відхилення в процесі виробництва, які можуть вплинути на масу таблеток, і вжити відповідних коригувальних заходів.

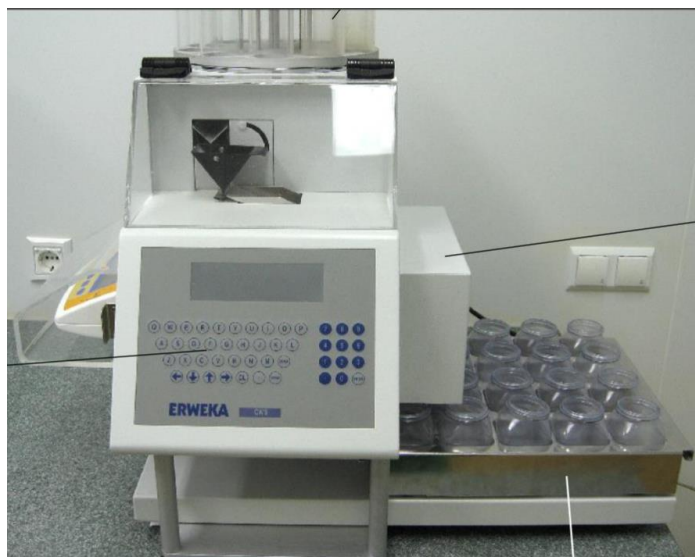


Рис. 2.4 Тестер для визначення середньої маси таблеток
(тип CWS, виробник ERWEKA, Німеччина)

- Прилад для визначення розпадання таблеток (Рис. 2.5) – використовується для оцінки часу та умов, за яких таблетка/капсула розпадається на менші частини у певному середовищі, яке імітує умови в організмі людини. Таблетка повинна розпадатися, щоб активні інгредієнти були вивільнені та могли абсорбуватися організмом.



Рис. 2.5 Прилад для визначення розпадання таблеток ZT304
(виробник ERWEKA, Німеччина)

- Прилад для визначення стираності і ламкості таблеток (Рис. 2.6) – використовується для оцінювання механічної стійкості таблеток під час транспортування, зберігання та використання, також для підтвердження, що таблетки не розсипаються, не кришаться і не ламаються під час нормального використання.



Рис. 2.6 Прилад для визначення стираності і ламкості таблеток
(тип TA200, виробник ERWEKA, Німеччина)

3. Системи для моніторингу і збору даних. У валідації важливою частиною є моніторинг параметрів виробничого процесу (температура, вологість, тиск, швидкість змішування та ін.) за допомогою сучасних систем збору даних. Ці системи дозволяють в реальному часі контролювати ключові параметри і порівнювати їх з встановленими значеннями в рамках валідаційного процесу (системи реєстрації температури, вологості, тиску: використовуються для контролю критичних параметрів на всіх етапах виробництва; датчики та контролери: для вимірювання характеристик продукту і умов виробництва). Переваги:

- неперервний моніторинг, що дозволяє швидко реагувати на відхилення;
- простота інтеграції з іншими автоматизованими системами;
- зниження ризику відхилень і дефектів у кінцевому продукті.

Моніторинг параметрів повітря чистих приміщень проводиться постійно автоматичною функцією вимірювання та регулювання кліматичних параметрів системи кондиціонування повітря чистих приміщень.

Забезпечується автоматична реєстрація (візуалізація). Результати з аналізом виявлених відхилень у вигляді роздруківок, які зберігаються у цеховому архіві. Рекваліфікація чистих приміщень та системи повіротехніки проводиться на щорічній основі.

Моніторинг якості води (хімічний та мікробіологічний контроль) здійснюється щорічно відповідно плану графіку контролю якості води в цеху твердих лікарських засобів. Результати наводяться по кожній пробі, виконується оцінка результатів з внесенням до протоколу відповідних форм протоколів. Контроль фізичних параметрів води (провідність, температура) забезпечується автоматичною реєстрацією (візуалізацією). Результати у вигляді роздруківок, які зберігаються у цеховому архіві.

2.4. Проведення валідації технологічного процесу

Валідація процесу виробництва таблеток «Періндопрес® А» проведена на всіх стадіях технологічного процесу з визначенням критичних параметрів. Нижче наведена схема технологічного процесу (рис. 2.6).

На кожній стадії технологічного процесу будуть контролюватися наступні параметри:

1. Підготовка сировини:

- формування наважки — відповідність встановлених в регламенті маси компонентів перевіряється відкаліброваним обладнанням (вагами) під час кожного завантаження;
- якість просіювання — відповідність розміру часток компонентів, що визначається цілісністю та діаметром отворів сітки та візуально відсутністю грудок.

2. Отримання маси для таблетування

2.1 Змішування й калібрування

- швидкість обертання контейнера (біна) (для кожної операції) — відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (8 об/хв);

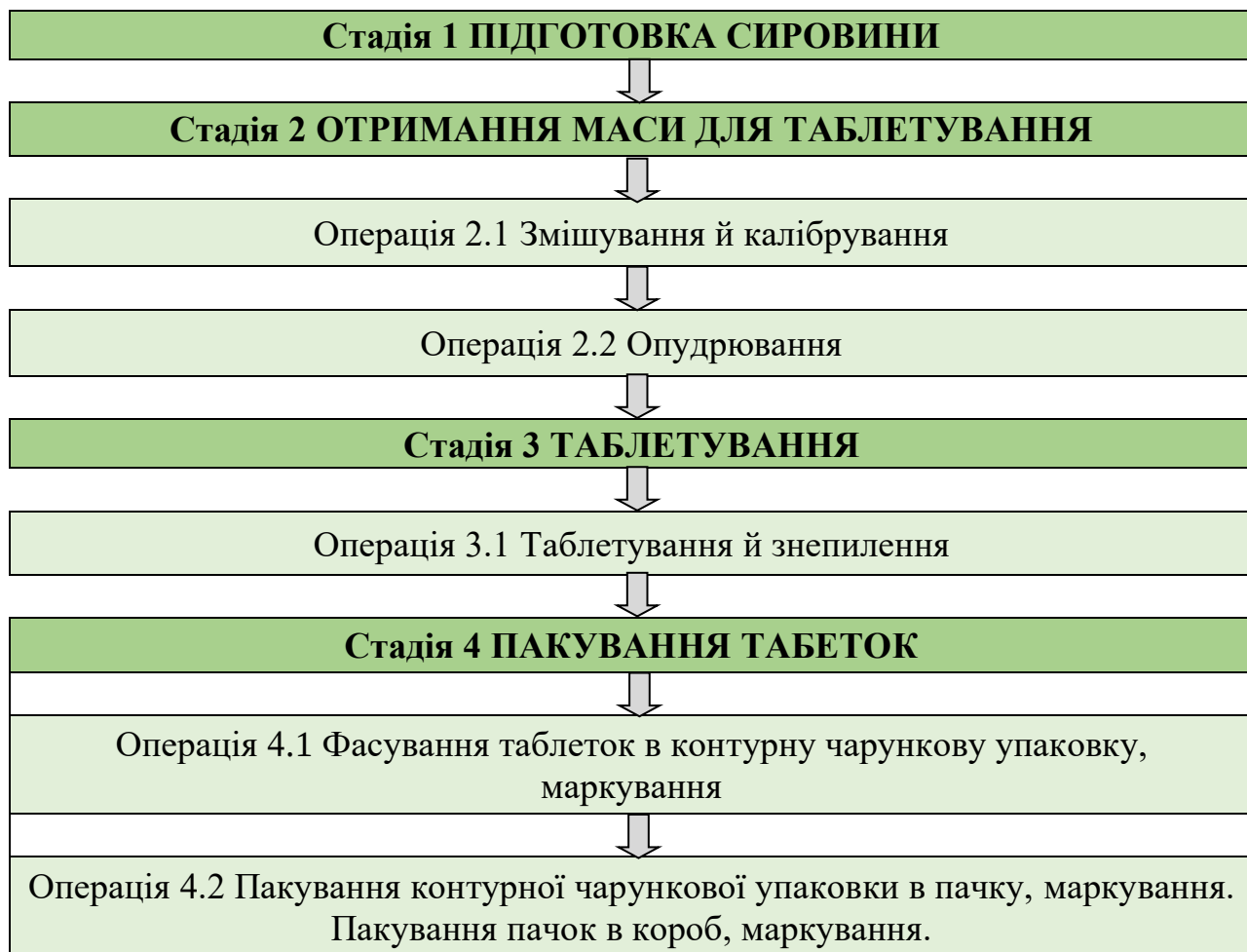


Рис. 2.6 Схема технологічного процесу

- час змішування маси (для кожної операції) — відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (60 хв);

- розмір отворів сітки калібратора (для першої серії кампанії перевірити відповідність, для інших — наявність відповідних сит) — відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (1,0 мм);

2.2 Опудрювання

- швидкість обертання контейнера (біна) (для кожної операції) — відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (8 об/хв);

- час змішування маси (для кожної операції) — відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (3 хв);

- кількість отриманої маси — визначається зважуванням після проведення процесу опудрювання вагами, відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції.

3. Таблетування

3.1 Таблетування й знепилювання

- швидкість філоматика — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (15 — 120 об/хв);

- продуктивність таблетпресу — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (30 — 160 тис. табл./год);

- зусилля пресування (попереднього) — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (0 — 6,0 кН);

- зусилля пресування (основного) — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (4,0 — 12,0 кН);

- глибина заповнення — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (2,0 — 6,0 мм);

- зовнішній вигляд таблеток — проводиться при отриманні перших зразків і надалі впродовж процесу таблетування, при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну згідно встановленому критерію протоколу виробництва/технологічної інструкції. Опис таблеток —

таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою);

- середня маса таблетки — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, значення відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (0,100 (0,095 — 0,105) г);

- висота таблетки — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, значення відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції, (3,1±0,2 мм);

- діаметр таблетки — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, значення відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (7,0±0,2 мм);

- розпадання (з дисками або без) — проводити при аварійній зупинці преса, при зміні параметрів, але не рідше 3 разів за зміну, значення відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (не більше 15 хв);

- стираність — відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції, значення стираності відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/технологічної інструкції (не більше 1,0%);

4. Пакування таблеток

4.1 Фасування таблеток в контурну чарункову упаковку, маркування — контроль якості фольги, кількості таблеток на полотні, роботи камери відбракування, якості термоспаювання фольги холодного формування та фольги алюмінієвої відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/інструкції пакування;

4.2 Пакування контурної чарункової упаковки в пачку, маркування. Пакування пачок в короб, маркування — робота датчику контролю фармакода,

якість інструкції з медичного застосування, пачок, групових етикеток, якість групової етикетки та якість її маркування, якість маркування на блістері, якість маркування на пачці, комплектність блока з пачками та зовнішній вигляд пачок в блоці відповідно встановленому значенню протоколу виробництва/інструкції пакування.

Висновки до розділу 2

1. Проведена характеристика об'єкту дослідження та описані основні інформаційні джерела, на яких ґрунтується подальша робота во валідації технологічного процесу.
2. Описані основні етапи проведення валідації технологічного процесу та викладений детальний зміст кожного з них.
3. Розглянуто обладнання, яке використовується під час проведення валідації та його вплив на результати та якість проведеної валідаційних робіт.
4. Визначені основні стадії проведення валідації технологічного процесу для лікарського засобу «Періндопрес А» та надані критерії прийнятності для кожного параметру.

РОЗДІЛ 3.

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВАЛІДАЦІЇ ТА РОЗРОБКА ПЛАНУ ДІЙ

3.1. Аналіз результатів, отриманих під час проведення валідаційних робіт

Валідація — це підтвердження того, що процеси, обладнання або методи відповідають установленим вимогам і здатні забезпечити стабільно високий рівень якості продукції. Аналіз результатів, отриманих під час проведення валідаційних робіт, є важливою частиною процесу забезпечення якості у фармацевтичному виробництві. Відповідно вимог GMP валідація процесу, як правило, повинна бути завершена до дистрибуції та продажу лікарського препарату.

Для успішного проведення процесу валідації лікарського засобу «Періндопрес® А» у формі таблеток були залучені наступні фахівці валідаційної команди (табл. 3.1):

Таблиця 3.1

Склад та члени валідаційної команди

Склад валідаційної команди	
Керівник підрозділу	Начальник Відділу забезпечення якості
Члени валідаційної команди	Начальник Цеху твердих лікарських засобів
	Уповноважена особа
	Начальник відділення Цеху твердих лікарських засобів
	Майстри Цеху твердих лікарських засобів
	Майстри Цеху твердих лікарських засобів (дільниця пакування)
	Начальник Лабораторії хіміко-біологічного аналізу Відділу контролю якості
	Начальник Лабораторії мікробіологічного аналізу Відділу контролю якості
	Інженер з валідації відділу валідації

Під час проведення валідації технологічного процесу були виконані всі заплановані роботи для підтвердження наступного:

- відповідність встановлених параметрів технологічного процесу — забезпечення якості препарату під час виконання виробничих операцій;
- правильність виробничої документації щодо виконання операцій технологічного процесу (відповідність можливостям і призначенню обладнання);
- можливості обладнання забезпечити дотримання всіх параметрів технологічного процесу і якості продукту;
- можливості персоналу забезпечити виконання операцій технологічного процесу;
- можливість відтворення (точності відтворення) параметрів технологічного процесу і забезпечення при цьому стабільності показників якості.

Проведення валідації відповідало виконанню виробничих операцій і контролю в процесі виробництва, які були доведені специфічними відборами проб і випробуваннями критичних параметрів. Всі операції реєструвалися в затверджених регламентуючих виробничих документах (Протоколі виробництва/Технологічній інструкції та Протоколі виробництва/Інструкції пакування), а також в інших формах протоколів, які разом складають досье серії лікарського препарату. Всі операції по випробуванням реєструвалися в затверджених формах валідаційних протоколів.

Додаткові специфічні валідаційні випробування та опис їх здійснення представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Специфічні валідаційні випробування

Показник/ найменування робіт	Предмет валідації	План відбору
Однорідність змішування, мг/табл.	Випробування проводиться з метою підтвердження однорідності розподілу діючої речовини по всьому обсягу біну при заданих параметрах процесу змішування та опудрювання.	Проби відбирають після завершення стадії змішування. Кількість проб – 10 проб, рівномірно з різних частин біну.

Продовження таблиці 3.2

Показник/ найменування робіт	Предмет валідації	План відбору
Однорідність змішування, мг/табл.	Випробування проводиться з метою підтвердження однорідності розподілу діючої речовини по всьому обсягу біну при заданих параметрах процесу змішування та опудрювання.	Проби відбирають після завершення стадії змішування. Кількість проб – 10 проб, рівномірно з різних частин біну.
Опис таблеток (зовнішній вигляд)	Випробування проводиться з метою підтвердження відповідності зовнішнього вигляду таблеток специфікації.	Проби відбирають протягом усього процесу таблетування. Кількість відборів – 5 шт.
Однорідність маси таблеток, г	Випробування проводиться з метою підтвердження відповідності маси таблеток вимогам специфікації.	Проби відбирають протягом усього процесу таблетування. Кількість відборів – 5 шт. по 125 таблеток кожний
Геометричні параметри таблеток, мм	Випробування проводиться з метою підтвердження відповідності висоти таблеток вимогам специфікації.	Відбирати проби на початку, в середині і в кінці таблетування при постійній продуктивності (всього три проби), щоб охопити весь виробничий процес. Одночасно відібрати 43 таблетки. Допускається використання таблеток з проби, відібраної для випробування «Опис таблеток (зовнішній вигляд)»
Розпадання таблеток, хв	Дане випробування проводиться з метою підтвердження часу розпаду таблеток, згідно специфікації.	Допускається використання таблеток після виконання випробування «Однорідність маси таблеток»
Стираність таблеток, %	Дане випробування проводиться з метою визначення стійкості до пошкодження поверхні таблеток під впливом механічного удару або стирання.	Допускається використання таблеток з проби, відібраної для випробування «Опис таблеток (зовнішній вигляд)» або «Однорідність маси таблеток»

Продовження таблиці 3.2

Показник/ найменування робіт	Предмет валідації	План відбору
Розчинення таблеток	Дане випробування проводиться з метою підтвердження переходу в розчин діючої речовини згідно з критеріями специфікації на препарат.	Відібрати пробу після закінчення таблетування - 24 таблетки, тому що для проведення випробування на першому рівні необхідно 6 таблеток, на другому рівні 12 і третьому рівні 24 (відповідно до методики контролю якості)
Однорідність дозованих одиниць	Це випробування проводиться з метою підтвердження однорідності розподілу діючої речовини в таблетках. Визначаються речовини-периндоприлу третбутиламін та амлодипін бесилату.	Відбирати проби після закінчення таблетування у кількості 30 таблеток (кількість відбору відповідно до методики контролю якості), даної кількості зразків достатньо для виконання повного аналізу.
Контроль якості продукції при мінімальній та максимальній продуктивності блістерної машини і герметичність блістерів	Дане випробування проводиться з метою підтвердження якості продукції та герметичності блістерів за встановленої мінімальної та максимальної робочої швидкості роботи блістерної машини.	На підставі ISO 2859-1 для інспекційного рівня I, використовуючи план мультівідбору, буде виконано 5 відборів по 25 блістерів протягом усього часу фасування, перші 2 відбори при мінімальній продуктивності та 3 наступні відбори при максимальній продуктивності.
Мікробіологічна чистота	Контролює мікробіологічну чистоту після фасування препарату.	Відбір виконується після закінчення фасування, оскільки обладнання найбільш тривалий час експлуатується і мікробіологічне навантаження в кінці фасування вище ніж на початку фасування.

В ході моніторингу критичних параметрів технологічного процесу при валідації трьох послідовних серій отримані наступні результати, наведені в таблиці 3.3

Таблиця 3.3

Моніторинг критичних параметрів технологічного процесу

Назва стадії, операції	Параметр		Одиниці	Критерій прийнятності		Результати за серіями ¹		
	Найменування	Категоризація				Серія 1	Серія 2	Серія 3
Стадія 1 ПІДГОТОВКА СИРОВИНИ								
Формування наважки	Маса	РР _к	кг	Згідно <i>ПВ/ТІ</i>		Відпов.	Відпов.	Відпов.
Стадія 2 ОТРИМАННЯ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ								
Змішування і калібрування 1	Швидкість обертання біна	РР _к	об/хв	8		8	8	8
	Час змішування маси	РР _к	хв	60		60	60	60
	Розмір отворів сітки калібратора	РР _к	мм	Калібрування 1	0,5	0,5	0,5	0,5
				Калібрування 2	1,0	1,0	1,0	1,0
Змішування і калібрування 2	Швидкість обертання біна	РР _к	об/хв	8		8	8	8
	Час змішування маси	РР _к	хв	60		60	60	60
	Розмір отворів сітки калібратора	РР _к	мм	1,0		1,0	1,0	1,0
Змішування і калібрування 3	Швидкість обертання біна	РР _к	об/хв	8		8	8	8
	Час змішування маси	РР _к	хв.	60		60	60	60
	Розмір отворів сітки калібратора	РР _к	мм	1,0		1,0	1,0	1,0
Опудрювання	Швидкість обертання біна	РР _к	об/хв	8		8	8	8
	Час змішування маси	РР _к	хв	3		3	3	3
Стадія 3 ТАБЛЕТУВАННЯ								
Таблетування і знепилювання	Швидкість філоматика	РР _к	об/хв.	15-120		15	15	50
	Продуктивність таблетпреса	РР _к	тис. табл./год	30-160		100	150	140
	Зусилля пресування	РР _к	кН	попереднє (для Korsh, та Fette)	0,1-7,0	0,5	0,6	1,1
				основне	5,0-12,0	10,0	9,0	12,0
	Глибина заповнення (для Korsh, Fette)	РР _к	мм	2,0-8,0		6,4	6,7	7,2

Продовження таблиці 3.3

Назва стадії, операції	Параметр		Одиниці	Критерій прийнятності	Результати за серіями		
	Найменування	Категоризація			SZ31022	SZ10623	SZ10324
Таблетування і знепилювання	Зовнішній вигляд таблеток	CQA	-	Згідно з ПВ/ТІ	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Маса таблетки	PPA	г	0,200 (0,190-0,210)	0,200	0,2004-0,2019	0,200-0,2014
	Висота таблетки	CQA	мм	3,10±0,2	3,0-3,1	3,2-3,25	3,0-3,1
	Стиранність таблеток	CQA	%	Не більш 1%	0,13-0,15	0,1-0,15	0,006-0,12
	Розпадання таблеток	CQA	хв.	Не більш 15	4	4	9
Стадія 4 ПАКУВАННЯ ТАБЛЕТОК							
Упаковка таблеток в контурну чарункову упаковку, маркування	Контроль якості фольги	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Якість, кількість таблеток на полотні	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Контроль камери відбраковування	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Контроль якості термоспайки фольги холодного формування та фольги алюмінієвої	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
Упаковка контурної чарункової упаковки в пачку, маркування Упаковка пачок в гофрокороб, маркування	Контроль роботи датчика контролю фармакода	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Контроль якості інструкцій із застосування, пачок, групових етикеток	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Контроль якості групової етикетки і якості її маркування	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Контроль якості маркування, що наноситься на блістер	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.
	Контроль якості маркування, що наноситься на пачку	CQA	-	Згідно ПВ/ПП	Відпов.	Відпов.	Відпов.

Продовження таблиці 3.3

Назва стадії, операції	Параметр		Одиниці	Критерій прийнятності	Результати за серіями		
	Найменування	Категоризація			SZ31022	SZ10623	SZ10324
Упаковка контурної чарункової упаковки в пачку, маркування Упаковка пачок в гофрокороб, маркування	Комплектність блоку з пачками і зовнішній вигляд пачок в блоці	CQA	-	Згідно <i>ПВ/П</i>	Відпов.	Відпов.	Відпов.

Примітка: ¹ – номери серій не вказані через політику конфіденційності та розголошення інформації ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

Зведені дані специфічних тестів за результатами випробувань серій лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Дані специфічних валідаційних тестів

Показник	Критерії прийнятності		Результати за серіями ¹		
			Серія 1	Серія 2	Серія 3
Однорідність змішування, мг/таб.	Периндоприл третбутиламіну	7,6-8,4	7,8	7,7	7,8
	Амлодипіну бесилат	9,5-10,5	9,8	9,8	9,8
Опис таблеток (зовнішній вигляд)	Таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою.		Відпов.	Відпов.	Відпов.
Однорідність маси таблеток, г	AA= 0,190-0,210 г– середнє значення, C=1 — кількість негативних результатів; RSD≤6%.		0,201	0,201	0,201
Геометричні параметри таблеток, мм	Висота таблетки	3,1±0,2	3,20	3,17	3,17
Розпадання таблеток, хв.	Не більше 15		3,14	1,32	12:10
Стираність таблеток, %	Не більше 1		0,14	0,14	0,14

Продовження таблиці 3.3

Показник	Критерії прийнятності		Результати за серіями ¹		
			Серія 1	Серія 1	SZ10324
Розчинення таблеток	Периндоприл третбутиламіну	Q=75	91	90	99-102,8
	Амлодипіну бесилат		84	84	96-100,8
Однорідність дозованих одиниць	Периндоприл третбутиламіну	AV≤ 15,0 для 10 табл.	2,2	3,8	7,8
	Амлодипіну бесилат		3,4	2,5	6,5
Контроль якості продукції при мінімальній та максимальній продуктивності блістерної машини і герметичність блістерів	При заданій продуктивності для кожного з форматів, продукція що випускається повинна бути належної якості. Блістер не повинен мати видимих пошкоджень у вигляді отворів, помятостей, нерівностей і т.д. Блістер повинен бути герметично склеєний (відсутність проникнення фарбувального розчину в блістер)		Відпов.	Відпов.	Відпов.
Мікробіологічна чистота	В 1 г препарату допускається наявність: - не більше 10 ³ аеробних мікроорганізмів і 10 ² дріжджових і плісневих грибі. В 1 г препарату не допускається наявність: - Escherichia coli.		Відпов.	Відпов.	Відпов.

Примітка: ¹ – номери серій не вказані через політику конфіденційності та розголошення інформації ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

Результати моніторингу наведені по кожному параметру і виконана оцінка результатів з внесенням даних до відповідних форм протоколів.

У процесі аналізу критичних параметрів, відхилень не зафіксовано. Результати аналізу наведені вище. Валідаційні випробування були проведені відповідно до запланованої схеми і включали в себе випробування на стадіях «Отримання маси для таблетування», «Таблетування», «Пакування таблеток».

Процес виробництва лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А відповідає статусу «ВАЛІДОВАНО», а це означає наступне:

- процес, система або обладнання відповідає технічним та регуляторним вимогам, які були визначені на етапі проектування, розробки та затвердження процедури;
- гарантія того, що процес може стабільно відтворювати потрібні результати протягом усього періоду використання, що є основою для забезпечення постійної якості продукції або послуг;
- процес та обладнання не лише виконують свою функцію, але й забезпечують безпеку для споживача, відповідають стандартам якості та не впливають негативно на кінцевий продукт;
- надані докази, відповідні результати тестування, протоколи валідації, записи про виконані перевірки, які вказують на відповідність процесу або системи вимогам.

Повторну валідацію, тобто ревалідацію, необхідно виконати у разі внесення суттєвих змін у валідовану систему. Зміни, після яких зазвичай необхідна ревалідація:

1. Зміни в обладнанні

- 1.1 Капітальні ремонти або модернізація обладнання: Якщо на виробничому обладнанні були проведені значні зміни або його модернізація (наприклад, заміна частин, додавання нових функцій, зміна параметрів роботи).
- 1.2 Придбання нового обладнання: Після установки нових пристроїв, агрегатів або технологічних ліній.
- 1.3 Заміна критичних компонентів: Якщо змінюються важливі частини або складові устаткування (наприклад, змінюються деталі, що безпосередньо впливають на точність процесу).

2. Зміни в процесах виробництва

- 2.1 Зміни технології виробництва: Якщо вносяться зміни в технологічні процеси або в порядок виконання операцій (наприклад, зміна температурного режиму, часу обробки або іншого важливого параметра).

2.2 Зміна постачальника сировини або компонентів: Коли змінюється постачальник, склад або якість сировини.

3. Зміни в обробці або зберіганні продукції

3.1 Зміни в умовах зберігання: Зміни температурного режиму або умов зберігання (наприклад, зміна складів, холодильних установок, контейнерів або термінів зберігання).

3.2 Зміни в упаковці продукції: Якщо змінюється тип або матеріал упаковки, що може вплинути на стабільність або безпеку продукту.

4. Зміни в умовах навколишнього середовища

4.3 Зміни в умовах навколишнього середовища: Якщо змінюються умови, які можуть вплинути на виробництво або якість продукції, такі як температура, вологість, забруднення повітря тощо.

5. Регулярна ревалідація

5.1 Періодична ревалідація: У випадку, коли для певних процесів передбачена регулярна ревалідація, яка є частиною внутрішнього моніторингу (наприклад, щорічна ревалідація для перевірки підтримки сталості процесу або системи).

6. Виявлення невідповідностей або дефектів

6.1 Виявлення невідповідностей або інцидентів: Якщо під час виробництва або в процесі випробувань виявлені дефекти, порушення стандартів або скарги від споживачів, що вимагають перегляду процесу чи обладнання.

7. Аудити та перевірки

7.1 Вимоги після проведення аудитів: Якщо під час внутрішніх або зовнішніх аудитів (наприклад, перевірка відповідності GMP) виявлено невідповідності, що вимагають ревалідації процесу.

8. Зміни в складі продукту: Якщо вноситься зміна в склад активних або допоміжних речовин у продукті, це може вимагати ревалідації, щоб переконатися, що зміна не впливає на кінцеву якість або безпеку.

9. Виявлення змін в результатах моніторингу

9.1 Якщо в результаті постійного моніторингу процесу або обладнання виявляються зміни в параметрах або зниження показників якості (наприклад, зміни в стабільності продукту), необхідна ревалідація для виявлення причин і коригування процесу.

3.2 Розробка рекомендацій щодо оптимізації технологічного процесу

Розробка рекомендацій щодо оптимізації технологічного процесу вимагає детального аналізу існуючих процедур, ідентифікації «вузьких» місць та визначення можливостей для покращення.

Деякі загальні рекомендації, які можуть застосовані представлені на рис. 3.1

Аналіз поточного процесу	Ідентифікація «вузьких» місць	Автоматизація та впровадження технологій
• Провести детальний аналіз кожного етапу існуючого технологічного процесу. • Визначте часові рамки кожного етапу та загальну продуктивність процесу. • Зібрати зворотний зв'язок від співробітників, які безпосередньо беруть участь у процесі.	• Виявіть етапи, де виникають затримки або втрати продуктивності. • Проаналізуйте частоту та причини виникнення відхилень у якості продукції.	• Оцінити можливість автоматизації повторюваних або трудомістких завдань. • Розглянути впровадження новітніх технологій для підвищення ефективності.

Рис. 3.1. Загальні рекомендації щодо оптимізації процесу валідації

Також одним з методів поліпшення та вдосконалення процесу є впровадження постійної верифікації замість класичної валідації технологічного процесу. Відходу від класичної валідації до верифікації має переваги, представлені на рис. 3.2.

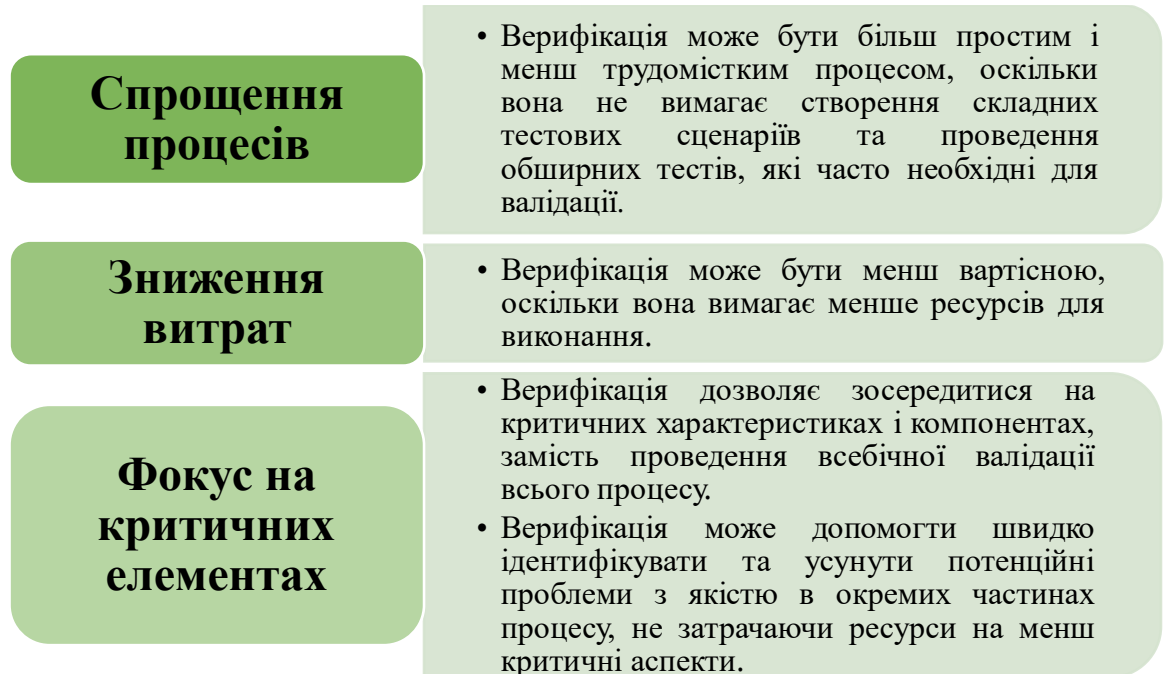


Рис. 3.2. Переваги впровадження верифікації

Використання верифікації замість класичної валідації може бути особливо доцільним у таких випадках:

1. Коли продукт або процес вже були раніше валідовані, і відбувається лише невелика модифікація, яка не впливає на загальну якість або безпеку продукту.
2. У ситуаціях, коли є високий рівень довіри до процесу на основі досвіду та історичних даних.
3. Для процесів або обладнання, де можливо застосувати стандартизовані процедури тестування, що забезпечують достатній рівень довіри до їхньої надійності без необхідності повної валідації.
4. В умовах обмеженого бюджету, де важливо зосередитися на найбільш важливих аспектах безпеки та якості.

Однак важливо розуміти, що верифікація не може повністю замінити валідацію, особливо коли мова йде про нові, складні або високоризикові процеси. В цих випадках валідація залишається необхідністю для забезпечення відповідності регуляторним вимогам та гарантії безпеки продукту.

Висновки до розділу 3

1. Детально описано мету та хід валідаційного процесу.
2. Проаналізовані отримані результати в ході валідації технологічного процесу та оцінено їх відповідність встановленим критеріям прийнятності.
3. Визначено умови проведення ревалідації технологічного процесу.
4. Запропоновані рекомендації щодо оптимізації технологічного процесу під час виробництва лікарського препарату у формі таблеток. Описаний підхід з використанням верифікації та його переваги над класичним методом валідації технологічного процесу.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано поняття валідації технологічного процесу та її основні засади.
2. Розглянуто важливість та необхідність проведення валідації технологічного процесу на фармацевтичному підприємстві.
3. Вивчено основні методи валідації технологічного процесу та їх реалізацію на фармацевтичних підприємствах.
4. Проведена характеристика об'єкту дослідження та описані основні інформаційні джерела, на яких ґрунтується подальша робота во валідації технологічного процесу.
5. Описані основні етапи проведення валідації технологічного процесу та викладений детальний зміст кожного з них.
6. Розглянуто обладнання, яке використовується під час проведення валідації та його вплив на результати та якість проведеної валідації.
7. Визначені основні стадії проведення валідації технологічного процесу для лікарського засобу «Періндопрес А» та надані критерії прийнятності для кожного параметру.
8. Детально описано мету та хід валідаційного процесу. Проаналізовані отримані результати в ході валідації технологічного процесу та оцінено їх відповідність встановленим критеріям прийнятності.
9. Визначено умови проведення ревалідації технологічного процесу.
10. Запропоновані рекомендації щодо оптимізації технологічного процесу під час виробництва лікарського препарату у формі таблеток. Описаний підхід з використанням верифікації та його переваги над класичним методом валідації технологічного процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алькема В., Сумець О. Управління якістю продукції як стратегічний вектор забезпечення конкурентоспроможності фармацевтичної компанії на міжнародному ринку. *Вчені записки Університету «КРОК»*. 2023. № 2(70). С. 83–92. DOI: [10.31732/2663-2209-2022-70-83-92](https://doi.org/10.31732/2663-2209-2022-70-83-92)
2. Белей Н. М., Марценюк В. П., Белей С. Я., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 2. С. 123–129.
3. Вимоги до якості лікарських засобів. URL: <http://surl.li/drznhq> (дата звернення: 12.12.2024).
4. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид.. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с
7. Конспект лекцій з дисципліни: «Належні фармацевтичні практики» (для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітнього ступеню бакалавр) / Уклад.: В. П. Шапкін, О. І. Захарова. Київ : вид-во СНУ ім. В. Даля, 2024. 208 с.
8. Красняк О. П., Мицик В. О. Конкурентоспроможність і конкурентні переваги підприємства в сучасних ринкових умовах. *Ефективна економіка*. 2019. № 11. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=7383> (дата звернення: 24.12.2024). DOI: [10.32702/2307-2105-2019.11.40](https://doi.org/10.32702/2307-2105-2019.11.40)

9. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Київ : МОЗ України, 2016. 31 с. URL: <http://surl.li/eryvat> (дата звернення 24.11.2024)
10. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТН МОЗУ 42-4.0:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
11. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
12. Мурашко А. М. Валідація. *Фармацевтична енциклопедія* URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1661/validaciya> (дата звернення: 12.12.2024).
13. Належні практики у фармації : навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / В. О. Лебединець та ін. ; Нац. фармац. ун-т. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. 295 с.
14. Пихтіна А. В. Валідація технологічного процесу як один з етапів забезпечення якості у виробництві лікарських засобів. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали XI міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 301–307.
15. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. URL: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-vp>. (дата звернення: 12.12.2024).
16. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закладу (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. ; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова. Вид. 2-ге, випр. та допов. Харків : НФаУ : Повий Світ-2000, 2019. 526 с.
17. Салій О. О., Кузьміна Г. І., Павлюк К. Р. Зв'язок філософій ощадливого виробництва і GMP для забезпечення якості лікарських засобів. *Фізикоорганічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : зб. наук. пр. 2019. Вип. 2, т. 2. С. 127–137.

18. Саліхова О. Б., Гончаренко Д. О. Високотехнологічне фармацевтичне виробництво в Україні: виклики євроінтеграції. *Зовнішня торгівля: Економіка, фінанси, право*. 2021. № 5. С.
19. Саліхова О. Б., Гончаренко Д. О. Концептуальні засади стратегії розвитку високотехнологічної індустрії лікарських засобів та медичних виробів в Україні до 2030 р. *Бізнес Інформ*. 2020. № 7. С. 28-35. DOI: 10.32983/2222-4459-2020-7-28-35.
20. Системи управління якістю. Вимоги: (ISO 9001:2000, IDT): ДСТУ ISO 90012001. [На заміну ДСТУ ISO 900195, ДСТУ ISO 900295, ДСТУ ISO 900395; чинний від 20010627]. Київ : Держспоживстандарт України, 2001. 33 с.
21. Стандартизація фармацевтичної продукції – основа розвитку фармацевтичного сектору України / М. О. Ляпунов та ін. *Аптека*. 2012. № 825 (4). URL: <http://www.apteka.ua/article/120227> (дата звернення: 12.12.2024).
22. Шестопал О. А., Підружников Ю. В. Розробка підходів до валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. 2008. Т. 1, № 2. С. 20–25.
23. A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 2: validation. Geneva, 1997. 100 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/64465/WHO_VSQ_97.02.pdf;jsessionid=7118F0A13B1AC7DC7EED5890D86547D7?sequence=2 (Date of access: 22.11.2024).
24. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Chapter 1. Pharmaceutical Quality System. URL: https://health.ec.europa.eu/document/download/e458c423-f564-4171-b344-030a461c567f_en?filename=vol4-chap1_2013-01_en.pdf (Date of access: 22.11.2024).

25. Guide to Good manufacturing practice for medicinal products. Part I – 25 August 2023. PIC/S PE 009-17 (Part I). URL: <https://picscheme.org/docview/6606> (Date of access: 22.11.2024).
26. Guide to Good manufacturing practice for medicinal products. Annexes – 25 August 2023. PIC/S PE 009-17 (Annexes). URL: <https://picscheme.org/docview/6605> (Date of access: 22.11.2024).
27. ISO 2859-1:1999. Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. URL: <https://www.iso.org/obp/ui/ru/#iso:std:iso:2859:-1:ed-2:v1:en> (Date of access: 22.11.2024).
28. ISPE. Pharmaceutical Engineering Guide. Volume 2. Oral Solid Dosage Forms – 1998. URL: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/oral-solid-dosage> (Date of access: 22.11.2024).
29. Pharmaceutical Process Validation / ed. by Ira R. Berry, Robert A. Nash.. Second Edition. Revised and Expanded. NY : Marcel Dekker, Inc., 2014. 92 c. URL: https://api.pageplace.de/preview/DT0400.9780203912119_A38244357/preview-9780203912119_A38244357.pdf (Date of access: 22.11.2024).
30. Validation master plan. Installation and operational qualification. Non sterile process validation. Cleaning validation - 25 September 2007. PIC/S PI 006-3 URL: <https://picscheme.org/docview/3447> (Date of access: 22.11.2024)

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
Кафедра фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків



Сертифікат № 10

засвідчує, що

Беляк Марія

21 листопада 2024 року взяв(ла) участь у Науково-практичній internet-конференції

**Фармацевтичні технології, стандартизація
та забезпечення якості лікарських засобів**

В. о. ректора НФаУ, д. фарм. н., проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА

м. Харків

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Ministry of Health of Ukraine
National University of Pharmacy
Institute of Qualification Improvement for Pharmacists

**ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ,
СТАНДАРТИЗАЦІЯ
ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**Матеріали
I Науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю
«Фармацевтичні технології, стандартизація
та забезпечення якості лікарських засобів»
21 листопада 2024 року**

**Materials of the
I Scientific and practical Internet conference with international participation
«Pharmaceutical technologies, standardization
and quality assurance of medicines»
November 21, 2024**

**ХАРКІВ
KHARKIV
2024**

ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ**Беляк М. О.**ПраТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна
maribeliak1991@gmail.com

Процесна валідація є критично важливою частиною фармацевтичного виробництва, і її значення важко переоцінити. Вона допомагає фармацевтичним компаніям залишатися конкурентоспроможними на міжнародному ринку, забезпечуючи відповідність сучасним стандартам і вимогам регуляторних органів.

Мета даного дослідження полягає в підтвердженні стабільності процесу виробництва лікарського засобу у вигляді таблеток «Періндопрес» та відповідності продукту вимогам специфікацій.

При виконанні даної роботи був застосований комплексний підхід, а саме застосований:

- аналіз критичних параметрів процесу;
- статистичний аналіз та контроль якості;
- хімічний аналіз та тестування якості, мікробіологічні дослідження.

Проведення валідації дає можливість:

1. Краще зрозуміти процеси й дає можливість пошуку шляхів їх оптимізації;
2. Знижує ризик виникнення ускладнень під час виробництва лікарських засобів;
3. Знижує ризик витрат внаслідок випуску «дефектної» (невідповідної) продукції;
4. Забезпечує безпеку, якість та ефективність лікарських засобів.

GMP ЄС та Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» визначають валідацію як дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що будь-яка методика, процес, устаткування, діяльність або система справді приводять до очікуваних результатів.

Перед виходом на ринок, новий продукт або вже відомий продукт з новим способом виготовлення, повинен відповідати не тільки методам контролю якості, а й пройти процедури, які демонструють його придатність для серійного виробництва.

Має бути доведено, що при використанні речовин, які відповідають встановленим критеріям специфікацій і кваліфіковане обладнання, яке використовується під час виробництва, дозволяє постійно одержувати продукцію належної якості.

На ПраТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»» було проведено валідацію нового оригінального продукту. Предметом валідації був технологічний процес виробництва лікарського засобу у вигляді таблеток, по «Періндопрес».

Вид валідації – первинна валідація технологічного процесу.

Об'єм валідації – три послідовні серії препарату зі стандартним розміром серії.

При проведенні валідаційних робіт користувались вимогами та рекомендаціями наступних міжнародних та національних нормативів, заводських правил і директив:

- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів.
- Державна Фармакопея України.
- EU GMP – Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products.
- PIC/S PE 009-17 (Part I). Guide to Good manufacturing practice for medicinal products. Part I – 25 August 2023.
- PIC/S PE 009-17 (Annexes). Guide to Good manufacturing practice for medicinal products. Annexes – 25 August 2023.
- PIC/S PI 006-3 Validation master plan. Installation and operational qualification. Non sterile process validation. Cleaning validation - 25 September 2007.
- ISO 2859-1:1999 «Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection».
- WHO/VSQ/97.02. WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 2: validation, 1997.
- ISPE. Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 2, Oral Solid Dosage Forms – 1998.
- Pharmaceutical Process Validation, Second Edition, Revised and Expanded, edited by Ira R. Berry, Robert A. Nash.
- Валідаційний майстер-план ЦТЛЗ.
- SOP «Виконання специфічних валідаційних випробувань при виробництві твердих лікарських форм ЦТЛЗ та ДМЛФ».
- Специфікація на проміжну продукцію.
- Специфікація на нерозфасовану продукцію.
- Специфікація для контролю готового лікарського засобу.

Перед початком проведення процесної валідації потрібно, щоб:

- усе критичне технологічне обладнання, системи і чисті приміщення були кваліфіковані;
- уся сировина та пакувальні матеріали, які використовуються в виробничому процесі, були проконтрольовані, відповідали вимогам специфікацій і були дозволені до застосування у виробництві;
- усі необхідні аналітичні методики були валідовані;
- персонал, який бере участь у виробництві, пройшов відповідне навчання.

Результати валідації вважаються задовільними якщо всі результати, отримані під час проведення валідації (включаючи моніторинг критичних параметрів під час проведення та результати специфічних валідаційних тестів)

відповідають критеріям прийнятності при виготовленні трьох послідовних серій препарату.

Заходи, які виконанні перед початком проведення валідації:

1. Визначено керівника групи та склад валідаційної команди.
2. Розробка плану валідаційних робіт відповідно до виробничого плану.
3. Розробка протоколу валідації, визначення усіх параметрів, що контролюються при валідації та критеріїв прийнятності.
4. Оцінка відповідності вимогам нормативної документації та валідаційного майстер плану.
5. Забезпечення підготовки обладнання, приміщень, інженерних систем до проведення валідації.
6. Забезпечення наявності персоналу необхідної кваліфікації для виконання технологічних операцій та обслуговування обладнання.
7. Забезпечення необхідними сировинними та допоміжними матеріалами.
8. Інформування відділу валідації про початок операцій з валідації.
9. Організація відбору проб та проведення валідаційних вимірювань.
10. Проведення лабораторних досліджень відібраних зразків з оформленням відповідних валідаційних форм протоколів.
11. Збір результатів вимірювань
12. Оцінка отриманих результатів
13. Написання звіту з валідації
14. Перевірка та узгодження звіту з валідації.
15. Затвердження звіту з валідації.

Після проведення валідаційних робіт валідація технологічного процесу виробництва лікарського препарату «Періндопрес» та на підставі отриманих задовільних результатів специфічних валідаційних тестів та аналізів при виробництві трьох послідовних виробничих серій препарату визнана успішно завершеною.

Керуючись отриманими результатами, процес виробництва лікарського препарату «Періндопрес» відповідає за всіма параметрами, що контролюються та вимогам затвердженої нормативно-технічної документації.