

**С.Н. КОВАЛЕНКО<sup>1</sup>, С.А. ШКЛЯЕВ<sup>2</sup>,**

*кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры товароведения Национального фармацевтического университета<sup>1</sup>, кандидат фармацевтических наук, заместитель директора по качеству ООО «АСТРАФАРМ»<sup>2</sup>, г. Харьков, Украина*

## ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА **НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ТАУРИН**

**Валидация – один из обязательных процессов в системе управления качеством современных фармацевтических предприятий. Она, в свою очередь, направлена на получение продукции гарантированного качества, доказанной эффективности и установленной безопасности.**

### **АННОТАЦИЯ**

В работе использован новый подход при планировании и проведении валидации технологического процесса. Показана необходимость использования статистических инструментов при проведении вышеназванной процедуры. Применены критерии приемлемости, основанные на требованиях статьи 2.9.40 Европейской фармакопеи «Uniformity of dosage units».

Валидирована стадия получения промежуточного продукта «гранулят для таблетирования», ответственная за однородность распределения второго активного фармацевтического ингредиента – таурин в серии лекарственного средства «Тиотарин, таблетки».

**Ключевые слова:** валидация технологического процесса, таурин, гранулят для таблетирования.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Валидация технологических процессов в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP) проводится в целях доказательства того, что процесс, действия персонала и функционирование систем, которые обеспечивают данный

технологический процесс, в полной мере отвечают своему назначению и позволяют получить ожидаемые результаты [1]. Также необходимо документированное подтверждение того, что технологическая стадия осуществляется в пределах установленных характеристик, может выполняться эффективно, с воспроизводимыми результатами, и приводит к рутинному производству лекарственного средства, отвечающему заранее определенным спецификациям и параметрам качества [1].

Поэтому определение критериев, по которым будет контролироваться процедура валидации технологических процессов, является первоочередной задачей при разработке новых препаратов.

Основными стадиями технологии производства нового готового лекарственного средства (ГЛС) «Тиотарин, таблетки» являются:

- подготовка компонентов лекарственной формы (взвешивание, измельчение, просеивание);
- получение гранулята для таблетирования (приготовление увлажнителя и гранулята, увлажнение и сушка, просеивание и опудривание гранулята);
- таблетирование и обеспыливание таблеток-ядер;
- покрытие таблеток пленочной оболочкой;
- расфасовка, маркировка и упаковка [2].

Основной технологической стадией, отвечающей за однородность серии, является стадия получения гранулята для таблетирования. Соответственно, данная стадия должна быть обязательно валидирована.

Отечественные и международные нормативные документы и публикации дают крайне общие подходы к проведению валидации и документированию ее этапов, не давая разъяснений по частным случаям на фармацевтическом производстве [1,3].

Фармацевтические предприятия при проведении валидации используют собственные протоколы и отчеты, составленные в свободной форме и не всегда отвечающие предъявляемым к таким документам требованиям.

В связи с этим актуален поиск новых подходов к проведению валидации технологического процесса [4-8].

В нашей предыдущей работе [9] показано практическое подтверждение алгоритма действий при планировании и проведении валидации технологического процесса с использованием критериев приемлемости, основанных на требованиях статьи 2.9.40 Европейской фармакопеи «Uniformity of dosage units». Была валидирована стадия получения промежуточного продукта «гранулят для таблетирования» ЛС «Тиотарин, таблетки» для одного из активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) – тиоктовой кислоты [9].

### ЦЕЛЬ

Исследование применимости нового подхода в процессе валидации – стадии получения гранулята для таблетирования – при производстве нового ГЛС «Тиотарин, таблетки» для второго АФИ – таурина.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования было комбинированное лекарственное средство «Тиотарин, таблетки», содержащее 300 мг тиоктовой кислоты и 250 мг таурина.

В работе были использованы реактивы и растворители: PCO таурина, натрия тетраборат, 1-фтор-2,4-динитробензол, диоксан, метанол, вода очищенная.

Аналитическое оборудование: жидкостной хроматограф Prostar-210 фирмы Varian Chromatography System (США), весы электронные Precisa XT 220A, мерная посуда класса А.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами в качестве объекта исследования был взят промежуточный продукт (ПП) – «гранулят для таблетирования» – при валидации технологического процесса производства ГЛС «Тиотарин, таблетки», который содержит в качестве АФИ тиоктовую кислоту и таурин, а также вспомогательные вещества – целлюлозу микрокристаллическую, поливинилпирролидон, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллозу, азросил, магния стеарат. В качестве стандартного образца использовали PCO таурина (P=99,7%).

Количественное содержание таурина в ПП определяли методом ВЭЖХ в следующих условиях:

- колонка ProntoSIL C18 размером 125×2 мм, заполненная сорбентом с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: смесь 8 объемов 10 мМ фосфатного буфера (рН 6) и 2 объемов метанола;
- детектирование при длине волны 360 нм;
- температура колонки – 35° С;
- скорость элюента – 0,7 мл/мин;
- объем дозирования – 10 мкл.

Пик таурина отделяется от пика реагента и системных пиков, что указывает на специфичность методики (рисунок 1) [10].

Методика была валидирована. Ее пригодность подтверждена для проведения тестов «Количественное определение» в ПП и ГЛС, а также – «Однородность дозированных единиц» и «Растворение» в ГЛС [10].

Стадия смешивания проводилась с использованием смесителя-гранулятора. Отбор проб проводили в следующем порядке: объем смесителя условно делили на три слоя, каждый слой делили на 3 сектора по 120о С и из каждого сектора отбирали по 10 г пробы. Расстояние от стенок смесителя составляло 10 см. Из центра смесителя отбиралась еще одна проба. Теоретическое содержание таурина в ПП составляло 35,7%. Отбор проб проводили в 2-х временных точках.

Полученные результаты определения содержания таурина в отобранных пробах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание таурина в процентах к номинальному содержанию в ПП «гранулят для таблетирования», полученное при валидации технологического процесса

Номер пробы	Содержание таурина в процентах к номинальному содержанию	
	10 минут	15 минут
1	101,46	101,37
2	101,18	101,23
3	105,15	103,28
4	103,98	104,23
5	97,70	97,84
6	105,35	105,15
7	101,04	102,72
8	104,03	104,23
9	98,52	98,01
10	101,43	101,65

Алгоритм расчета величины р значений подробно представлен в работе [9]. Результаты обработки исходных данных приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты обработки данных по содержанию таурина в ПП «гранулят для таблетирования», полученные при валидации технологического процесса

Параметр	10 минут	15 минут
Средний результат единичного определения, выраженный в процентах к номинальному значению (X)	101,98	101,97
Объем выборки (n)	10	10
Коэффициент Стьюдента для вероятности, P=99,5%	3,67 (для n=10)	
Выборочное стандартное отклонение	2,62	2,50
Максимальное значение приемочного числа L1	15	
Полученное значение приемочного числа L1	10,13	9,67
Результат по приемочному числу L1	Соответствует	Соответствует
Максимальное значение приемочного числа L2	25	
Границы допусков для единичных определений, основанные на приемочном числе L2	76,13-126,88	76,13-126,88
Результат по приемочному числу L2	Соответствует	Соответствует

Полученные результаты, которые приведены в таблице 2, доказывают однородность распределения таурина в ПП при производстве ГЛС «Тиотарин, таблетки».

## ВЫВОДЫ

Проведено практическое подтверждение разработанного алгоритма действий при планировании и проведении валидации технологического процесса, с использованием критериев приемлемости, основанных на требованиях статьи 2.9.40 Европейской фармакопеи «Uniformity of dosage units».

Валидирована стадия получения промежуточного продукта «гранулят для таблетирования», ответственная за однородность распределения активного фармацевтического ингредиента таурина в серии ЛС «Тиотарин, таблетки».

## ТҮЙІН

**С.Н. КОВАЛЕНКО<sup>1</sup>, С.А. ШКЛЯЕВ<sup>2</sup>,**

*фармацевтикалық ғылымдардың кандидаты,*

*Ұлттық фармацевтикалық университеті*

*тауартану кафедрасының доценті<sup>1</sup>,*

*фармацевтикалық ғылымдардың кандидаты,*

*«АСТРАФАРМ» ЖШҚ сапа бойынша директордың*

*орынбасары<sup>2</sup>, Харьков қ., Украина*

## ҚҰРАМЫНДА ТАУРИН БАР ЖАҢА ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ ӨНДІРҮДІҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ҮРДІСІНЕ ВАЛИДАЦИЯ ЖҮРГІЗУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Жұмыста технологиялық үрдіске валидацияны жоспарлаудың және жүргізудің жаңа тәсілі пайдаланылған. Жоғарыда аталған шараны жүргізу кезінде статистикалық құралдарды пайдалану қажеттілігі көрсетілген. «Uniformity of dosage units» Еуропалық фармакопеяның 2.9.40 бабының жарамдылық критерийлері қолданылған.

### Литература:

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03. 10. 2011 №634. – К., 2011. – 261 с.
2. Коваленко Св.М. Розробка технології комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св.М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ–Луганськ. – 2012. – Вип. 3 (111). – С.288-295.
3. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31. 10. 2011 №723. [Електронний ресурс]: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/RE20158.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE20158.html).
4. European Pharmacopoeia: 6th edition / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Strasbourg: Council of Europe, 2007. – 3308 p.
5. 2.9.40. Однородность дозированных единиц // Государственная фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». – Дополнение 3. – 2009. – С. 60-63.
6. Шестопал, О.А. Разработка подходов к валидации технологического процесса производства стерильных лекарственных средств / О.А. Шестопал, Ю.В. Подпружников // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2008. – №2, Т.1. – С.20-25.
7. 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.
8. Шкляев С.А. Использование фармакопейных требований для проведения валидации технологических процессов производства твердых лекарственных средств / С.А. Шкляев, Ю.В. Подпружников. Использование фармакопейных требований для проведения валидации технологических процессов производства твердых лекарственных средств / С.А. Шкляев, Ю.В. Подпружников // Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2012. – №4. – С. 6-12.
9. Коваленко Св.Н. Проведение валидации технологического процесса производства нового лекарственного средства, содержащего тиоктовую кислоту / Св.Н. Коваленко, С.А. Шкляев // Фармация Казахстана, Алматы. – 2013. – №12. – С. 39-41.
10. Коваленко Св.М. Валидація ВЕРХ методики визначення таурину в комбінованому лікарському засобі для лікування діабетичних ускладнень / Св.М. Коваленко, С.А. Шкляев, С.М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармачії. – 2012. – №5 (25). – С. 4-9.

Екінші белсенді фармацевтикалық ингредиент – «Тиотарин, таблеткалары» дәрілік заттар сериясына кіретін тауриннің бірыңғай үлестірілуіне жауап беретін «таблеткалау түйіршіктері» аралық өнімін алу сатысы валидтелген.

**Түйін сөздер:** технологиялық үрдіс валидациясы, таурин, «таблеткалау түйіршіктері».

## SUMMARY

**N.S. KOVALENKO<sup>1</sup>, S. A. SHKLYAEV<sup>2</sup>,**  
*candidate of pharmaceutical sciences, associate professor of merchandizing of the National pharmaceutical university<sup>1</sup>, candidate of pharmaceutical sciences, deputy of director in quality of SRL «ASTRAFAR»<sup>2</sup>, Kharkov, Ukraine*

## FEATURES OF VALIDATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS OF PRODUCTION THE NEW MEDICINAL PREPARATION CONTAINING THE TAURINE

In work the new approach of planning and carrying out validation of technological process has been used. The necessity in using statistical tools was shown during realization of afore-named procedure. The criteria of acceptability based on requirements of article 2.9.40 of the European pharmacopoeia «Uniformity of dosage units» have been applied. The validation process was done in stage of receiving an intermediate product «granulate for tableting», which is responsible for uniformity of distribution of the second active pharmaceutical ingredient – a taurine in series of medicinal «Tiotarin, pill».

**Keywords:** validation of technological process, taurine, granulate for tableting.