

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

В.К. Яковенко, И.А. Вишневский, В.А. Георгиянц, Л.И. Вишневская

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЖИДКИХ ЭКСТРАКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Проведена ретроспективная валидация процесса производства галеновых препаратов в условиях фитохимического цеха ООО «ГКП «Фармацевтическая фабрика» (г.Житомир, Украина). Определены критические параметры процесса производства на примере лекарственного средства «Климасед», содержащего жидкий экстракт из смеси растительного сырья. Проведенный анализ протоколов производства и контроля качества препарата «Климасед» подтвердил соответствие всех показателей требованиям нормативной документации. Управляемость процесса производства подтверждается отсутствием значений выходящих за контрольные пределы $\pm 3\sigma$. Индекс возможностей процесса (C_{pk}), рассчитанный по результатам контроля готовой продукции, составляет 1,04, что характеризует процесс производства жидких экстракционных средств как удовлетворительно стабильный. Результаты валидации использованы при планировании реконструкции участка производства жидких лекарственных форм.

Ключевые слова: надлежущая производственная практика, валидация процесса, жидкие экстракционные средства, растительное сырье, статистические методы управления качеством.

ВВЕДЕНИЕ

Валидация технологического процесса является частью системы обеспечения качества готовой продукции. Результатом валидации является документальное свидетельство, что производственный процесс управляется должным образом (находится под контролем) и гарантирует выпуск продукции надлежащего качества, несмотря на возможные риски, связанные с сырьем и материалами, производственной средой, оборудованием и персоналом [1-3].

Производство галеновых препаратов в Украине сосредоточено на малых и средних фармацевтических предприятиях, многие из которых образовались на базе областных фармацевтических фабрик. Это издавна функционирующие предприятия, где условия производства и технологии были неизменны в течение десятков лет. Введение в 2010 году стандартов надлежащей производственной практики (GMP EU) в Лицензионные

условия производства лекарственных средств в Украине требует проведения модернизации фитохимических производств и создания полноценной системы обеспечения качества.

Валидация процесса производства лекарственных средств из сырья растительного происхождения имеет определенные особенности в связи со сложным переменным составом исходного сырья и высокой вариабельностью количественных показателей качества готового продукта. Каждый процесс выполняется в условиях наличия внешних и внутренних вариаций (сменных значений технологических параметров), которые должны быть в определенных пределах, чтобы гарантировать стабильный выпуск продукции надлежащего качества. Для действующего предприятия первым шагом при валидации процесса может быть ретроспективная валидация, которая основывается на анализе документально подтвержденных данных производства и контроля качества лекарственного средства [4]. Целью проведения ретроспективной ва-

лидации процесса является подтверждение, что производство в данном цехе проходит в соответствии с действующей документацией и последовательно достигаются параметры спецификации на оборудование, технологические операции, готовую продукцию. Объем работ по ретроспективной валидации зависит от надежности технологического оборудования, критических параметров процесса на каждой его стадии, результатов промежуточного и конечного контролей [1,5].

ООО «ГКП «Фармацевтическая фабрика», созданное на базе Житомирской фармацевтической фабрики, на сегодня производит более 50 наименований жидких и мягких лекарственных средств. В 2008 году проведена сертификация предприятия на соответствие требованиям международного стандарта ISO 9001. Следующим этапом стало внедрение стандартов надлежащей производственной практики, невозможное без переоснащения производства и проведения реконструкции цехов. В течение многих лет фабрика производит жидкие лекарственные средства: растворы, настойки, жидкие экстракты, технологический процесс которых сосредоточен на одном производственном участке.

Целью нашей работы было проведение валидации процесса производства галеновых препаратов в условиях фитохимического цеха ООО «ГКП «Фармацевтическая фабрика» (г. Житомир). В связи с запланированной реконструкцией была проведена ретроспективная валидация действующего производства экстракционных средств. После проведения реконструкции запланирована квалификация нового оборудования и последующая сопутствующая квалификация эксплуатации с валидацией технологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения ретроспективной валидации было выбрано оригинальное средство «Климасед», капли оральные, содержащее жидкий экстракт из смеси растительного сырья [6]. Объектом исследований были протоколы производства серии, протоколы анализа исходного сырья и материалов, промежуточной и готовой продукции, протоколы упаковки серии, материальные балансы серии, учет-

ные журналы и другая регистрирующая документация процесса производства 15 серий лекарственного средства «Климасед», выпущенных в 2010-2011 годах. Статистическую обработку полученных результатов выполняли по методикам, приведенным в ГФУ «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [7]. Для качественных параметров применяли метод сравнения со спецификацией и рассчитывали показатель удовлетворительных результатов (Р, %). При обработке количественных результатов контроля промежуточной и готовой продукции использовали статистические методы управления качеством производственных процессов [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Технологическая схема производства капель оральных «Климасед» представлена на рисунке 1.

При определении критических шагов и параметров производства капель «Климасед» качество среды не относится к критическим, поскольку препарат не является стерильным. Производство лекарственного средства проводилось в неклассифицированном помещении.

К критическим параметрам процесса относятся все параметры спецификаций входного сырья, нерасфасованной и готовой продукции. Критические параметры производственного процесса лекарственного средства «Климасед» приведены в таблицах 1 и 2.

Критерием приемлемости при оценке результатов качественных критических параметров процесса является их соответствие требованиям спецификации не менее, чем в 90% случаев ($P > 90\%$). Для количественных параметров процесса использовался метод контрольных карт (X – карты), построенные на их основе графики не должны иметь значительных тенденций и выходить за контрольные пределы; рассчитанные доверительные интервалы должны соответствовать требованиям спецификации.

Процесс производства лекарственного средства «Климасед» проходил в течение подконтрольного периода без изменений, возникавшие отклонения исправлялись в рабочем режиме с помощью обычных средств.

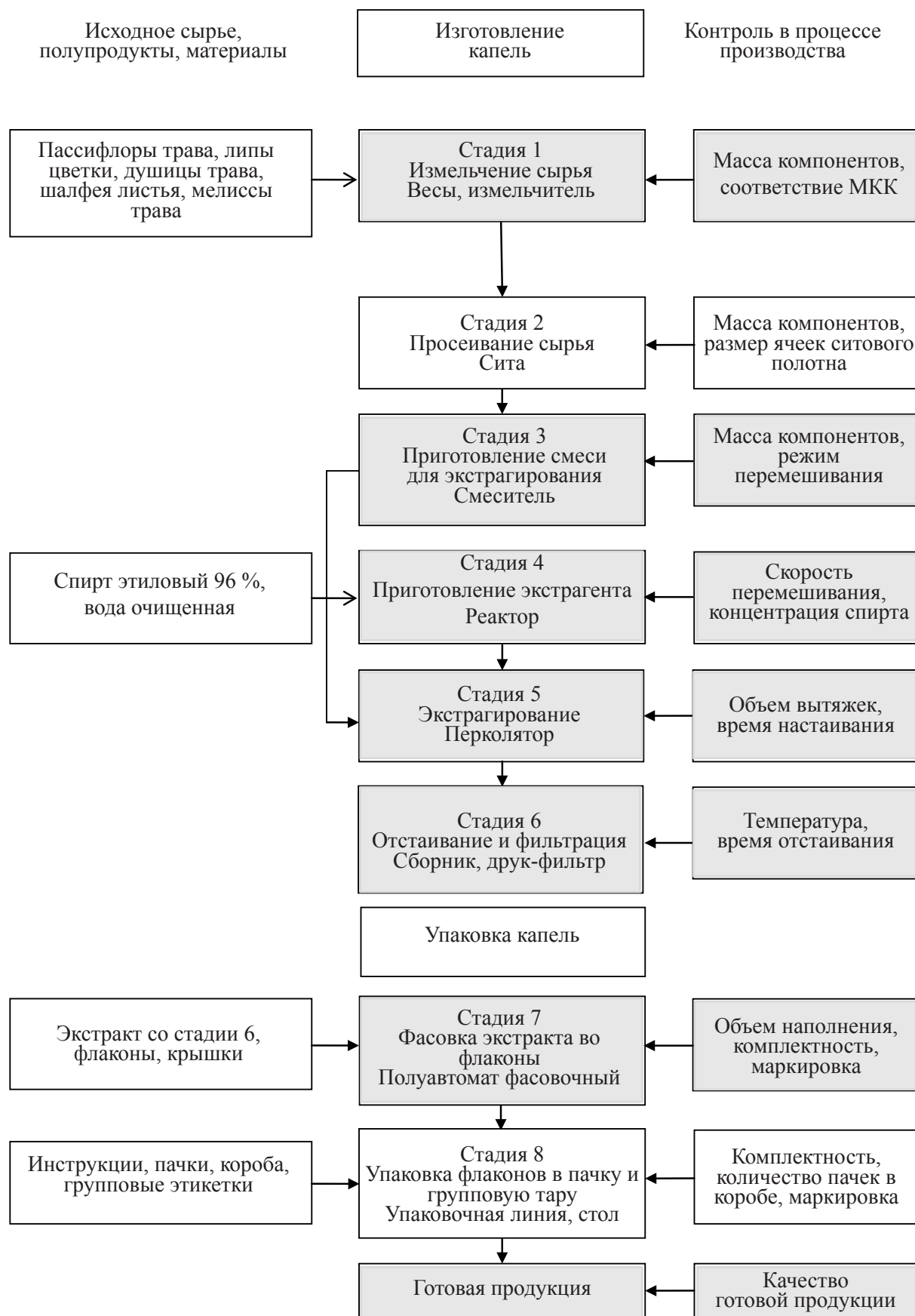


Рисунок 1 – Блок-схема технологического процесса лекарственного средства «Климасед»

Таблица 1 - Критические стадии и параметры процесса

Стадия технологического процесса	Параметр	Метод контроля	Допустимые границы	Метод оценки результатов	Критерий
Приготовление смеси для экстрагирования	скорость (v)	установленное значение	инструкция по производству	сравнение со спецификацией	$P > 90 \%$
	время (t)	измерение	15 минут	контрольная карта	$t > 15$
Приготовление экстрагента	скорость (v)	установленное значение	инструкция по производству	сравнение со спецификацией	$P > 90 \%$
	время (t)	измерение	30 минут	контрольная карта	$t > 30$
Экстрагирование	время (t)	установленное значение	инструкция по производству	сравнение со спецификацией	$P > 90 \%$
Отстаивание и фильтрация	время (t)	установленное значение	48 часов	контрольная карта	$t > 48$
	температура (Т)	установленное значение	инструкция по производству	сравнение со спецификацией	$P > 90 \%$

Таблица 2 - Критические стадии и процедуры межоперационного контроля

Стадия технологического процесса	Параметр	Допустимые границы	Метод оценки результатов	Критерий
Приготовление экстрагента	концентрация этанола	39,6 – 40,4 %	доверительный интервал	$39,6 < X < 40,4$
Экстрагирование	масса экстракта	материальный баланс серии	доверительный интервал	$99,5 \% < X < 100,5 \%$
Отстаивание и фильтрация	механические примеси	инструкция по производству	сравнение со спецификацией	$P > 90 \%$
Фасовка экстракта во флаконы	объем наполнения	38,8 – 41,2 мл	контрольная карта	$38,8 < X < 41,2$
	герметичность	инструкция по производству	сравнение со спецификацией	$P > 90 \%$
	визуальный контроль	инструкция по производству	сравнение со спецификацией	$P > 90 \%$

На стадии «Приготовление смеси для экстрагирования» все значения скорости и времени смешивания находились в допустимых пределах, т.е. $P > 90\%$. Исследованные параметры удовлетворяли критерию приемлемости, но отсутствовал объективный способ определения окончания процесса смешивания.

На стадии «Приготовление экстрагента» все значения скорости и времени перемешивания находились в допустимых пределах, т.е. $P > 90\%$. Исследованные параметры удовлетворяли критерию приемлемости. По результатам определения концентрации этанола установлено 2 случая, когда концентрация была менее 40% и выходила за допустимые пределы. После проведения расчетов проводилось укрепление раствора 96% этанолом, расследование причин несоответствия документально не зафиксировано.

На стадии «Экстрагирование» продолжительность экстракции по стадиям соответствовала технологическому регламенту.

На стадии «Отстаивание и фильтрация» все значения времени и температуры отстаивания находились в допустимых пределах, т.е. $P > 90\%$. Все серии имели стандартный размер, результаты определения массы полученного нерасфасованного жидкого экстракта свидетельствовали, что потери в процессе производства не превышали установленные нормы материального баланса.

По результатам контроля на стадии «Фасовка экстракта во флаконы» показатели скорости и давления находились в допустимых пределах. Все серии лекарственного средства «Климасед», капли оральные, по объему наполнения, герметичности и внешнему виду отвечали спецификации. Потери в процессе фасовки и

упаковки препарата не превышали установленные нормы (0,5% от объема серии).

Проведенный анализ протоколов контроля качества готового продукта подтвердил соответствие всех показателей требованиям спецификации. Содержание экстрактивных веществ (сухой остаток) и отдельных групп биологически активных веществ в составе жидкого экстракционного лекарственного средства являются критически важными, поскольку взаимосвязаны с фармакологическим эффектом. Для количественных показателей «Сухой остаток» и «Количественное определение флавоноидов» спецификацией на лекарственное средство «Климасед», капли оральные, установлены только нижние

предельные значения их содержания, что допускает существенные вариации в процессе производства. Результаты определения количественного содержания флавоноидов и экстрактивных веществ в лекарственном средстве «Климасед» были проанализированы методом контрольных карт и путем расчета индекса возможностей процесса. Количественную оценку возможностей стабильного процесса можно проводить на основе индексов воспроизводимости при условии, что процесс находится в статистически управляемом состоянии (статистически стабильный) и имеет заданный центр или границы поля допуска. Результаты исследований представлены на рисунках 2 и 3.

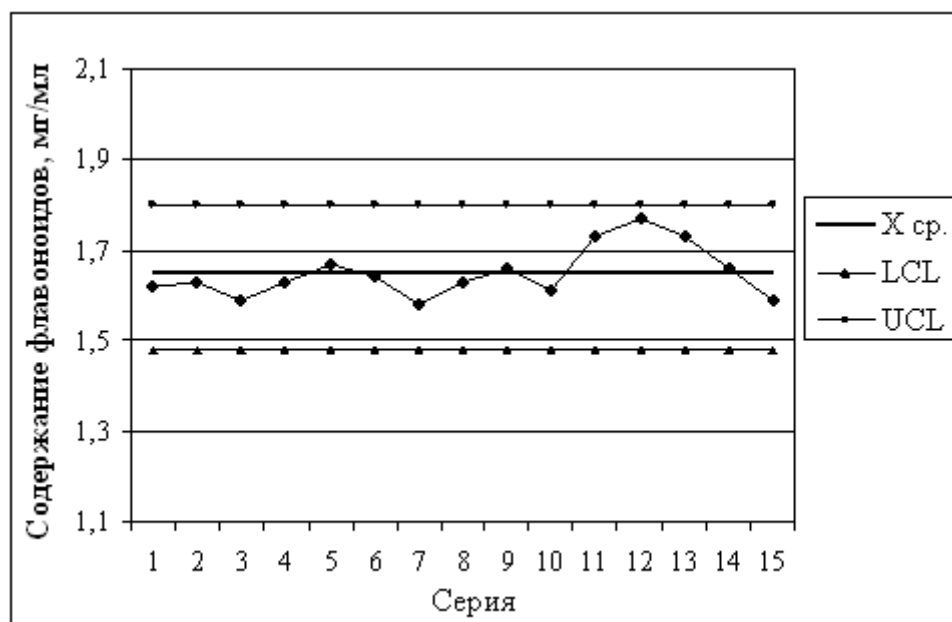


Рисунок 2 - Контрольная карта содержания флавоноидов в исследуемых сериях лекарственного средства «Климасед», капли оральные

Как видно из рисунка 2, отсутствуют значения, выходящие за контрольные пределы ($LCL = 1,49$; $UCL = 1,80$). Контрольная карта не имеет «серий» и «трендов», что в свою очередь характеризует внутреннюю стабильность исследуемого процесса. Следует отметить приближение к верхней контрольной границе одного из значений, которое попадает в зону одного сигма (σ - стандартное отклонение). Данный результат может быть случайностью и скорее связан с высоким содержанием флавоноидов в партии исходного растительного сырья.

Далее были рассчитаны индекс воспроизводимости (C_p) и индекс возмож-

ностей процесса (C_{pk}): C_p - определяется как соотношение ширины поля допуска к ширине зоны рассеивания статистически контролируемого процесса (6σ); C_{pk} - характеризует рассеивание с учетом настроенности процесса на центр поля допуска. Для анализа результатов применяют следующие критерии: $C_p < 1,00$ - неудовлетворительно, $C_p > 1,00$ - удовлетворительно; $C_p > 1,33$ - хорошо [8, 9]. Поскольку спецификация на готовую продукцию устанавливает только нижний предел содержания (LSL) флавоноидов, мы могли определить только значение индекса возможностей процесса (C_{pk}):

$$C_{pk} = \frac{X_{\text{ср.}} - LSL}{3\sigma} \quad (1)$$

$$C_{pk} = \frac{1,65 - 1,5}{3 \times 0,055} = 0,91 \quad (2)$$

Полученное C_{pk} близко к зоне удовлетворительных значений и свидетельствует о его невысокой вариабельности, предполагаемый риск получения несоответствующей продукции в процессе производства не превышает 1 %.

Как видно из рисунка 3, значение показателя сухого остатка отдельных серий близкое к среднему, не наблюдается даже приближения к контрольным границам, на графике отсутствуют «тренды» и «серии».

Также как и для предыдущего показателя, был рассчитан индекс возможностей процесса:

$$C_{pk} = \frac{X_{\text{ср.}} - LSL}{3\sigma} \quad (3)$$

$$C_{pk} = \frac{44,7 - 35}{3 \times 3,1} = 1,04 \quad (4)$$

Как видим, индекс возможностей процесса, рассчитанный по показателю сухого остатка, несколько выше и характеризует процесс как удовлетворительный ($C_{pk} > 1$). Полученные результаты свидетельствуют, что в целом технологический процесс производства капель оральных «Климасед» статистически управляем и относительно стабилен.

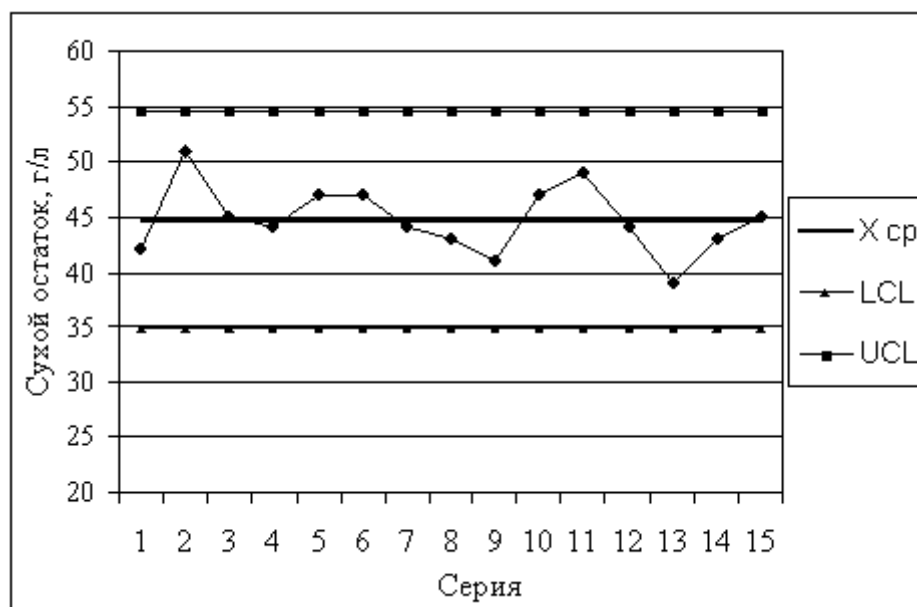


Рисунок 3 - Контрольная карта показателя сухого остатка в исследуемых сериях лекарственного средства «Климасед», капли оральные

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная ретроспективная валидация процесса производства жидких экстракционных фитопрепаратов, на примере лекарственного средства «Климасед», подтвердила его стабильность, соответствие условий производства и качества продукции требованиям нормативной документации. Результаты статистического анализа данных показывают, что в производственном процессе экстракционных лекарственных средств ООО «ГКП «Фар-

мацевитическая фабрика» существуют потенциальные риски для качества, требующие идентификации и принятия решений по их снижению.

SUMMARY

V.K. Iakovenko, I.A. Vyshnevskiy,
V.A. Georgiyants, L.I. Vyshnevskaya
VALIDATION OF THE PROCESS OF
MANUFACTURING OF LIQUID EX-
TRACTION PREPARATIONS FROM
HERBAL RAW MATERIALS

A retrospective validation of the manufacturing process of herbal medicines was conducted on basis of a phitochemical shop of the LLC «SCE «Pharmaceutical factory» (city of Zhitomir, Ukraine). The critical parameters of the manufacturing process were determined on the example of the preparation «Climased» that contains a liquid extract of herbal raw materials mixture. The analysis conducted in manufacturing and quality control of the preparation «Climased» confirmed the compliance of all characteristics with the requirements of the normative documentation. The manufacturing process controllability is corroborated by the absence of values that transcend the control limits $\pm 3 \sigma$. An index of the process capabilities (C_{pk}) was calculated according to the results of ready-made products control and it equals 1,04, that characterizes the production of liquid extraction drugs as a satisfying stable one. The results of validation were applied for planning of reconstruction in the sector of liquid medicinal forms manufacturing.

Keywords: GMP, process validation, liquid extraction products, herbal raw materials, statistical methods for quality control.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валидация в производстве лекарственных средств / В. В. Береговых [и др.]. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2010. – 286 с.
2. Попов, А.Ю. Валидация процессов. Новый подход FDA / А.Ю. Попов // Чистые помещения и технологические среды, № 1. - 2009. - С. 32 -36.
3. FDA's New Process Validation Guidance: Industry Reaction, Questions, and

Challenges / Mike Long, Hal Baseman, Walter D. Henkels // Pharmaceutical Technology. - 2011. - Volume 35, PP. s16-s23.

4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2011. – 252 с.

5. Nash, R. A. Pharmaceutical process validation; Third edition / R. A. Nash, A. H. Wachter – 2003. – 883 p.

6. Яковенко, В.К. Дослідження якісного складу препарату комплексної дії «Клімасед» / В.К. Яковенко // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – Том № 13. – №1. – С. 98-101.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

8. Ефимов, В. В. Статистические методы в управлении качеством продукции: учебное пособие / В. В. Ефимов, Т.В. Барт. – М.: КНОРУС, 2006. – 172 с.

9. Момот, О.І. Менеджмент якості та елементи системи якості: Навч. посібник. - К.: Центр учбової літератури, 2007 – 368 с.

Адрес для корреспонденции:

61013, Украина,
г. Харьков, ул. Шевченко 22,
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра промышленной
фармации и экономики,
тел. +38057-7575549,
эл. почта: v.iakovenko@gmail.com.
Яковенко В.К.

Поступила 29.03.2013 г.