

**ПРОЕКТУВАННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ ІСПИТІВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ  
РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ ГЛЮКОЗА 5 %**

**Салій О.О., Момотенко А.С., Пальчевська Т.А.**

*Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна*

*Кафедра промислової фармації*

saliy.oo@knutd.edu.ua, alina.momo08@gmail.com

Глюкоза є легко засвоюваним джерелом цінного харчування, що підвищує енергетичні запаси організму і поліпшує його функції. Глюкоза використовується як засіб для дезінтоксикації (виведення токсинів з організму) і регідратації (заповнення втрат рідини). Ізотонічний розчин глюкози 5% застосовується для заповнення рідини в організмі. Також даний розчин глюкози являє собою джерело поживної речовини, при метаболізмі яких в тканинах виділяється велика кількість енергії, яка необхідна для повноцінного функціонування організму. Дезінтоксикаційні властивості глюкози обумовлені її здатністю активізувати функції печінки по знешкодженню отрут, а також зменшенням концентрації токсинів у крові в результаті збільшення обсягу циркулюючої рідини і посиленого сечовиділення [1].

Розчин для інфузій на основі глюкози 5% серійно випускається в скляних або полімерних контейнерах різних об'ємів (100 мл, 200 мл, 250 мл, 500 мл, та інш.). Об'єми серій можуть коливатися від 1000 л до 15000 л і навіть більше. Зважаючи, що на підприємстві можуть бути декілька розмірів серій у виробництві та велику кількість можливих варіантів фасування, визначено, що проведення повної валідації технологічного процесу інфузійного розчину глюкози 5%, є досить складним і вимагає належного забезпечення процесу валідації необхідними ресурсами – спеціальним обладнанням, високо кваліфікованими спеціалістами та значними коштами на проведення дослідів. Вітчизняні фармацевтичні компанії наряду з обов'язковою сертифікацією та виконанням вимог належних практик, впроваджують методологію ощадливого виробництва майже у всі сфери своїх виробничих процесів від фармацевтичної розробки, трансферу, технологій, виробництва лікарських засобів, дистрибуції та реалізації препаратів, а також демонструють взаємозв'язок обох філософій та успішний розвиток підприємств [2].

У зв'язку з цим доцільно під час валідації технологічного процесу застосовувати метод брекети́нгу. «Вибір крайніх варіантів», «брекети́нг» (bracketing) – це викладений в плані (протоколі) валідації процесу науковий і заснований на оцінці ризику підхід, який обґрунтовує можливість при валідації процесу випробовувати тільки серії з крайніми значеннями деяких факторів, наприклад з певним дозуванням, розміром серії та розміром упаковки. Такий підхід передбачає, що валідація будь-яких проміжних рівнів представлена валідацією крайніх значень [3].

Метою наших досліджень було проектування валідаційних іспитів технологічного процесу розчину для інфузій Глюкоза 5% у контейнерах по 100, 200, та 400 мл в об'ємі промислових серій по 1000 л, 5000 л та 10000 л.

В рамках досліджень було проведено оцінку технології, визначені точки відбору проб, критерії прийнятності, та розроблена схема валідації. Результати валідації вважаються прийнятними, якщо дані валідації відповідають критеріям прийнятності при виробництві не менш, ніж трьох послідовних серій препарату [4].

1. Валідація стадії «Приготування розчину».

1.1. План. Встановлено, що розчини для всіх одиниць фасування та розмірів серій готуються по одній схемі, на одній виробничій ділянці та в одному реакторі. Але самим критичним є приготування мінімального об'єму розчину у реакторі. Валідаційні іспити – однорідність вмісту діючої речовини в розчині на 3-х підряд промислових серіях об'ємом 1000 л.

1.2. Точки відбору – з 3-х горизонтів розчину в реакторі. З кожного рівня – відбір однієї проби.

1.3. Критерії прийнятності – згідно СП на проміжний продукт: Опис, Прозорість, кольоровість, рН, кількісний вміст діючої речовини.

2. Валідація стадії «Фільтрація, наповнення та укупорка флаконів».

2.1. Валідація проводиться для максимального об'єму серії 10000 л, оскільки такий розмір серії потребує тривалого часу виробництва.

2.2. Відбір проб – не менше 120 флаконів відбираються на протязі розливу серії препарату.

2.3.1. Критерій прийнятності: об'єм що витягається. Має бути не менше зазначеного на етикетці лікарського засобу.

2.3.2. Біонавантаження розчину до стерилізації. Має бути не більше 10 КУО/100 мл.

3. Валідація стадії «Стерилізація».

3.1. Валідація проводиться для максимального об'єму серії 10000 л та максимальному об'єму фасування 400 мл.

3.2. Валідаційні вимірювання режиму стерилізації: не менше 12 датчиків вимірювання температури та датчик тиску, що розташовані в різних точках камери стерилізатору.

3.3.1. Критерії прийнятності: час стерилізації не менше 15 хвилин; в кожній точці камери значення  $F_0$  (при  $T=121^{\circ}\text{C}$ ,  $Z=10^{\circ}\text{C}$ ) має бути  $\geq 15$  хвилин.

3.3.2. Значення температури має знаходитися в діапазоні температури стерилізації  $121^{\circ}\text{C}$ - $124^{\circ}\text{C}$ , при цьому припускається початкове відхилення до виходу на встановлений режим.

3.4. Валідаційні вимірювання напівпродукту: відібрати одну пробу в кількості не менше 20 флаконів. Пробу ідентифікувати і передати в мікробіологічну лабораторію аналізу за показником «стерильність».

3.5. Критерій прийнятності: Розчин має бути стерильним, згідно ДФУ 2.6.1.

4. Валідація стадії «Контроль герметичності, механічних включень та зовнішнього вигляду флаконів».

4.1. Валідація процесу «Контроль флаконів на герметичність» виконується для всіх об'ємів фасування та рекомендується проводити у рамках кваліфікації інспекційної машини.

4.2.1. Валідація процесу «Контроль флаконів на механічні домішки». Готується Knapp-серія з 250 флаконів, 80 з яких мають відоме навантаження механічних домішок. Knapp-серія продиляється 10 разів не менше як 5 операторів, потім перевіряється на інспекційній машині.

4.2.2. Критерій прийнятності: Ефективність роботи машини (параметр Efficiency BvA) має бути більше 100% в порівнянні з ручним методом контролю.

Таким чином, загальна схема валідаційних іспитів розроблена з урахуванням вибору крайніх варіантів (брекетінгу) для ряду дозувань [3]. В таблиці 1 наведені крайні варіанти для кожної стадії та критерії прийнятності, що забезпечують якість лікарського засобу.

Визначено, що лікарський засіб Глюкоза 5% розчин для інфузій, завдяки широкому застосуванню в медицині як джерела живлення та енергії для організму, має велику кількість варіацій фасування та розмірів промислових серій. Проектування валідаційних іспитів технологічного процесу розчину для інфузій проведено методом брекетінгу. За результатами досліджень розроблено схему валідації, що передбачає випробування тільки тих серій, що характеризуються граничними значеннями визначених та обґрунтованих характеристик, як розмір серії та розмір упаковки.

**Схема валідації, що передбачає випробування тільки тих серій,  
що характеризуються граничними значеннями визначених та обґрунтованих  
характеристик, як розмір серії та розмір упаковки**

Технологічна стадія	Розмір серії	Об'єм фасування	Критерій прийнятності	Допустимі межі
Приготування розчину	min	-	Опис	Прозора безбарвна рідина
			Прозорість	Має бути прозорим
			Кольоровість	Має бути безбарвним
			pH	Від 4,0 до 6,5
			Кількісний вміст	Не менше 47,5 мг та не більше 52,5 мг в 1 мл
Фільтрація, наповнення та укупорка флаконів	max	min	Об'єм що витягається	Не менше 100,0 мл
			Біонавантаження розчину до стерилізації	Не більше 10 КУО/100 мл
Стерилізація	max	max	Час стерилізації	Не менше 15 хвилин
			Температура стерилізації	121°C-124°C
			Стерильність розчину	Має бути стерильним
Контроль герметичності, механічних включень та зовнішнього вигляду флаконів	max	Всі об'єми	Герметичність	Мають бути герметичні
			Відсутність видимих часток у розчині	Майже відсутні
			Зовнішній вигляд	Мають відповідати

**Перелік використаної літератури**

1. Глюкоза 5% розчин для інфузій [Електронний ресурс]: Режим доступу: <https://noilluk.netlify.com/liki2/rozchin-glyukozi-zas727>.
2. Салій О.О. Зв'язок філософій ощадливого виробництва і GMP для забезпечення якості лікарських засобів / Салій О.О., Кузьміна Г.І., Павлюк К.Р. // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць / за заг. ред. А.Ф. Попова – Київ: КНУТД, 2018. – Т.2 – С.3-9.
3. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів» – Київ, МОЗ України, 2016. – 31 с.
4. Шестопад О.А. Розробка підходів до валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів / О.А. Шестопад, Ю.В. Підпружников // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2008. – №2, Т.1. – С. 20-25.