

УДК 615-1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира

Ю.С. Приходько¹, А.Ю. Петров², О.И. Кныш¹, М.Ю. Кинев², А.В. Болотова²,
Г.А. Артемьев³, М.С. Околелова⁴

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия;

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия;

³ Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия;

⁴ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Важным этапом в производстве раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира является проведение валидации критических стадий технологического процесса. На первом ее этапе проводится детальное изучение всех стадий жизненного цикла препарата, от получения фармацевтической субстанции, подготовки начальных ингредиентов до финальной упаковки и отгрузки лекарственного препарата потребителям. Далее проводятся контрольные испытания (контроль полупродукта и готовой продукции), в том числе измерение ключевых параметров производственного процесса и анализ физико-химических свойств раствора. Одним из важных аспектов валидации технологического процесса также является обучение персонала, работающего на производстве. Правильное понимание и соблюдение всех инструкций и требований технологического процесса гарантируют его стабильность и управляемость. В результате проведения валидации критических стадий технологического процесса обеспечиваются надежность и оптимальное качество получаемой продукции.

Цель исследования — проведение валидационных мероприятий критических стадий технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием разработанного Опытно-промышленного регламента на производство лекарственного препарата «Риамиловир, раствор для ингаляционного введения». Оценка качества фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, которые использовались при производстве готовой лекарственной формы и опытно-промышленных образцов, проводилась в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации и Правил надлежащей производственной практики.

Результаты. Была проанализирована технологическая схема производства раствора на основе действующего вещества риамиловир для ингаляционного введения. Установлено, что в технологической схеме производства присутствует 6 основных стадий вспомогательных работ и технологического процесса. Наибольший риск может наблюдаться на стадиях: вспомогательные работы 3. Получение воды — риск бактериальной загрязненности. Технологический процесс 4. Приготовление и стерилизующая фильтрация раствора — риски недостаточной концентрации препарата и нестерильности раствора. Технологический процесс 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы — риск нарушения прав пациентов вследствие недолива, а также нарушения стерильности.

Заключение. Проведена валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир. Выявлены критические стадии в технологическом процессе производства. Определены и документально подтверждены оптимальные параметры технологического процесса, приводящие к предсказуемому результату — выпуску качественного и безопасного лекарственного препарата.

Ключевые слова: валидация; ингаляционное введение; критические стадии; лекарственная форма; противовирусный лекарственный препарат; риамиловир; технологический процесс.

Как цитировать

Приходько Ю.С., Петров А.Ю., Кныш О.И., Кинев М.Ю., Болотова А.В., Артемьев Г.А., Околелова М.С. Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 311–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

Рукопись получена: 02.06.2024

Рукопись одобрена: 17.06.2024

Опубликована: 30.09.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

Validation of the technological process for the production of riamilovir-based solution for aerodispersible administration

Yuliya S. Prikhodko¹, Alexander Yu. Petrov², Ol'ga I. Knysh¹, Mikhail Yu. Kinev², Anna V. Bolotova², Grigoriy A. Artem'ev³, Marina S. Okolelova⁴

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

³ Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

⁴ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: An important step in the production of riamilovir-based solution for inhalation administration is the validation of critical stages of the technological process. First, a detailed study of all production steps, from the preparation of the initial ingredients to the final packaging, is carried out. Control tests are then conducted, including measuring key process parameters and analyzing the physical and chemical properties of the solution. One of the important aspects of process validation is also the training of production personnel. Proper understanding and adherence to all process instructions and requirements ensures that the process is followed correctly.

AIM: Carry out validation activities throughout the stages of the technological process for the production of a solution for inhalation administration based on the active substance "riamilovir".

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out using the developed Pilot Industrial Regulations for the production of the medicina. The quality assessment of pharmaceutical substances, excipients and pilot samples was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and GMP rules.

RESULTS: It has been established that the technological scheme for the production of a solution based on the active substance "riamilovir" contains 6 main stages. The greatest risk is observed at the following stages: Auxiliary work 3. Obtaining water — risk of bacterial contamination. Technological process 4. Preparation and sterilizing filtration of the solution — risks of insufficient concentration and unsterility of the solution. Technological process 5. Dosing the solution into vials is a risk due to underfilling, as well as violation of sterility.

CONCLUSION: Validation of the technological process of production of solution for inhalation administration based on the active substance "riamilovir" has been carried out. Critical stages in the technological production process have been identified. The optimal parameters of the technological process have been determined and documented, leading to a predictable result — the release of a high-quality and safe drug.

Keywords: antiviral drug; critical stages; dosage form; inhalation; riamilovir; technological process; validation.

To cite this article

Prikhodko YuS, Petrov AYu, Knysh OI, Kinev MYu, Bolotova AV, Artem'ev GA, Okolelova MS. Validation of the technological process for the production of riamilovir-based solution for aerodispersible administration. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):311–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

Received: 02.06.2024

Accepted: 17.06.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

基于利阿米洛韦的吸入给药溶液的生产工艺流程验证

Yuliya S. Prikhodko¹, Alexander Yu. Petrov², Ol'ga I. Knysh¹, Mikhail Yu. Kinev², Anna V. Bolotova², Grigoriy A. Artem'ev³, Marina S. Okolelova⁴

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

³ Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

⁴ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

现实意义。生产基于利阿米洛韦的吸入给药溶液的一个重要步骤是工艺流程关键阶段的验证。在第一阶段，要对药物生命周期的所有阶段进行详细研究，从接收药物物质、制备初始成分到最终包装以及将药物运送给消费者。接下来是控制测试（中间体和成品的控制），包括测量生产过程的关键参数以及分析溶液的物理和化学性质。工艺流程验证最重要的一个方面也是对生产线工作人员的培训。正确理解并遵守所有工艺流程的说明和要求，可确保工艺流程的稳定性和可控性。工艺流程关键阶段的验证可确保最终产品的可靠性和品质。

研究目的。对基于活性物质利拉米洛韦的吸入用药溶液生产工艺流程的关键阶段采取验证措施。

材料和方法。研究按照已制定的用于生产药物产品利拉米洛韦（吸入用溶液）《工业试验规程》进行的。并根据《俄罗斯联邦国家药典》和《药品生产质量管理规范》的要求，对用于生产成品剂型和试验样品的药物、辅料进行了质量评估。

结果。分析了以活性物质利拉米洛韦为基础的吸入给药溶液的生产工艺流程。确定了生产流程图包含6个主要辅助工作阶段和工艺流程。最大的风险可以在以下阶段观察到：3. 辅助工作，取水-细菌污染的风险。4. 工艺流程，配制和除菌过滤-药物浓度不足和溶液无菌的风险。5. 工艺流程，将溶液计量（灌装）到小瓶中-由于灌装不足，以及违反无菌性而存在侵犯患者权利的风险。

结论。基于现有活性物质利拉米洛韦，对于吸入给药溶液的生产工艺流程进行了验证。查明了生产过程中的关键阶段。确定并记录了技术工艺的最佳参数，从而得出了可预测的结果，生产出高质量和安全的药物。

关键词：验证；吸入给药；关键阶段；剂型；抗病毒药物；利阿米洛韦；工艺流程。

To cite this article

Prikhodko YuS, Petrov AYU, Knysh OI, Kinev MYu, Bolotova AV, Artem'ev GA, Okolelova MS. 基于利阿米洛韦的吸入给药溶液的生产工艺流程验证. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):311–320. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar633056>

Received: 02.06.2024

Accepted: 17.06.2024

Published: 30.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важным этапом в производстве раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира является проведение валидации критических стадий технологического процесса (ТП). Этот процесс, основываясь на принципах качества и надежности, гарантирует достижение оптимальных результатов в производстве данного раствора [1]. Валидация критических стадий ТП включает в себя ряд важных этапов. На первом этапе проводится детальное изучение всех стадий производства, от подготовки начальных ингредиентов до финальной упаковки. Тщательный анализ каждого шага позволяет выявить потенциальные проблемы или риски, способные оказать влияние на качество и безопасность раствора [2]. Далее проводятся контрольные испытания (контроль полупродукта и готовой продукции), в том числе измерение ключевых параметров производственного процесса и анализ физико-химических свойств раствора [3]. Это помогает установить соответствие ТП заданным спецификациям и проверить его стабильность и повторяемость. Одним из важных аспектов валидации ТП также является обучение персонала, работающего на производстве. Правильное понимание и соблюдение всех инструкций и требований ТП гарантируют его стабильность и управляемость [4]. В результате проведения валидации критических стадий

ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира обеспечиваются надежность и оптимальное качество данной продукции.

Цель исследования — проведение валидационных мероприятий критических стадий ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с использованием разработанного Опытного-промышленного регламента на производство лекарственного препарата «Риамиловир, раствор для ингаляционного введения». Оценка качества фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, которые использовались при производстве готовой лекарственной формы и опытно-промышленных образцов, проводилась в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) Российской Федерации (РФ) и правил Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловира состоит из стадий, представленных на рисунке.

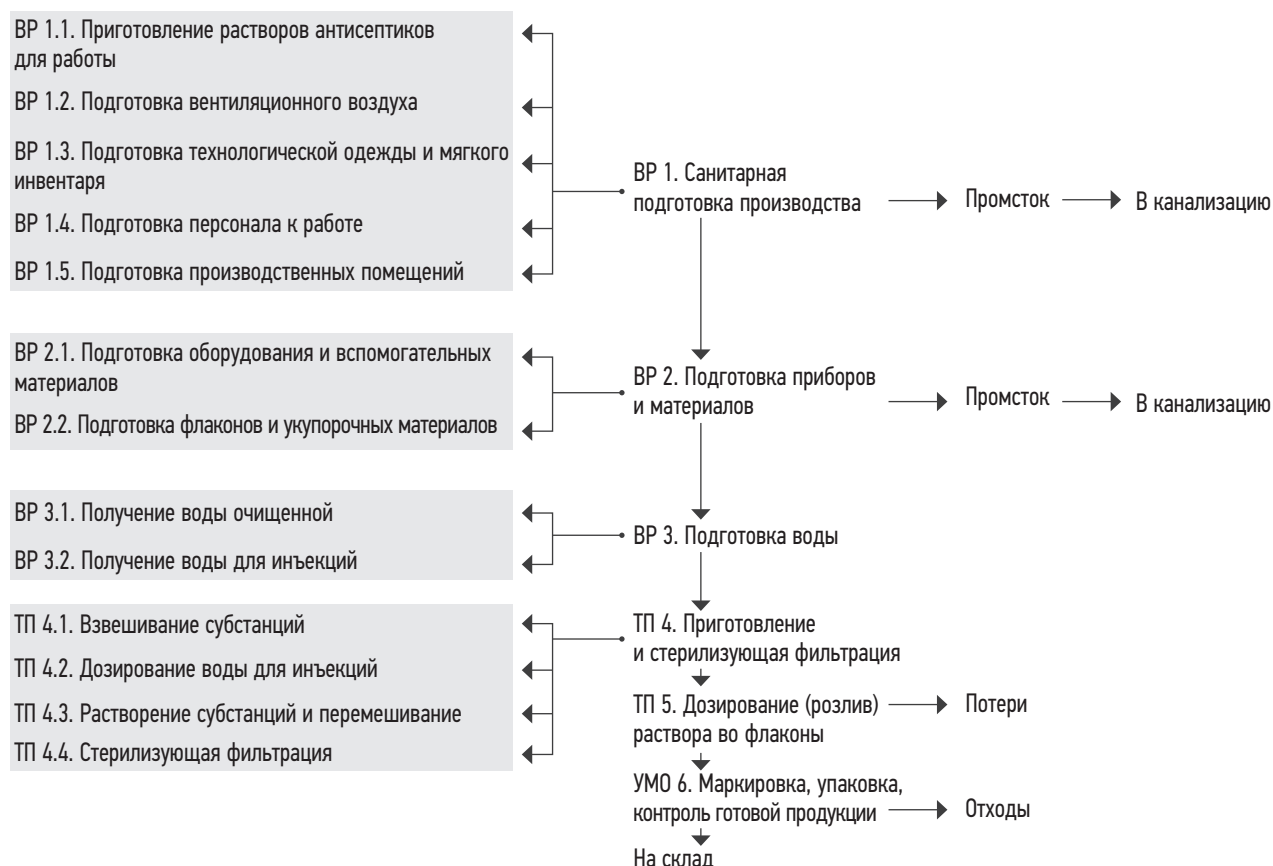


Рисунок. Технологическая схема производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир. ВР — вспомогательные работы

Figure. Technological scheme for the production of a solution for inhalation administration based on the active substance. BP — auxiliary work

Ранее проведенные исследования показали, что наибольший риск возникает на следующих стадиях: ВР 3. Подготовка воды. ТП 4. Приготовление раствора и стерилизующая фильтрация. ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы. Поэтому эти стадии требуют проведения процедуры валидации.

Стадия ВР 3. Подготовка воды. Подготовка воды для цеха представляет собой важное звено в цепочке производства готового продукта. Очищение воды происходит с использованием метода обратного осмоса и осуществляется централизованно для обеспечения всего производственного процесса. После процедуры очистки воду хранят в специальных металлических резервуарах, обеспечивая ее сохранность и качество в течение ограниченного времени. На этапе ВР 3.1. Получение воды очищенной и ВР 3.2. Получение воды для инъекций важно выявить основные угрозы, связанные с возможным присутствием микробиологических и химических загрязнений. Причиной этого могут стать несоответствие класса помещения, в котором получают воду, микробные засорения оборудования для очистки воды, недостаточная чистота резервуаров для хранения и трубопроводов для транспортировки очищенной

воды и воды для инъекций. Именно поэтому важно провести детальную валидацию на этих стадиях процесса, чтобы обезопасить производство от возможных проблем и гарантировать безупречное качество воды.

Четко спланированные и точно продуманные действия по валидации на данном этапе позволяют оптимизировать работу всей системы, обеспечить стабильность производства и добиться надежной защиты от потенциальных рисков. Внимательный мониторинг и регулярный контроль качества воды после проведения валидации обеспечат сохранение высокого уровня стандартов и поддержание превосходного качества разрабатываемой лекарственной формы.

Проверка воды очищенной и воды для инъекций осуществляется по требованиям и параметрам, представленным в ГФ РФ XV издания, в частности в фармакопейных статьях (ФС) 2.2.0020 «Вода очищенная» и 2.2.0019 «Вода для инъекций».

Следует отметить, что анализ осуществляется по химическим и микробиологическим параметрам, у каждого из которых точно определены методики и критерии допустимости.

Результаты химического анализа воды очищенной и воды для инъекций представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты химического анализа воды очищенной и воды для инъекций

Table 1. The results of the chemical analysis of purified water and water for injection

Исследуемый объект	Контрольные точки/параметры для проверки	Контролируемый период	Номера протоколов анализа	Заключение	
				количество проведенных испытаний	из них не соответствуют ФС
Вода очищенная Место отбора: контур воды очищенной Точка отбора: V 1-2	КТ-ВР3.1 _г Описание	С 01.02.2023-го по 01.02.2024 г.	2023 г. 16; 19; 22; 23; 27; 42; 43; 45; 59; 61; 63; 71; 82; 85; 88; 101; 106; 113; 127; 131; 136; 140; 150; 153; 154; 163; 183; 185; 196; 204; 205; 211; 221; 224; 232; 234; 244; 247; 255; 269; 293; 300; 301; 319; 325; 331; 332; 357; 367; 376; 379; 394; 400; 407; 408; 409; 419; 427; 447; 452; 469; 477; 488; 497; 511; 512; 522; 527; 547; 556; 562; 564; 572; 585; 590; 591; 592; 597; 608; 617; 638; 640; 643; 644; 650; 656; 661; 667; 668; 675; 681; 691; 693; 696; 708; 719; 723; 728; 729; 738; 750; 753; 757; 760; 767; 768; 776; 781; 783; 790	120	0
	КТ-ВР3.2 _х рН			120	0
	КТ-ВР3.3 _х Кислотность или щелочность			120	0
	КТ-ВР3.4 _х Электропроводность			120	0
	КТ-ВР3.5 _х Сухой остаток			120	0
	КТ-ВР3.6 _х Восстанавливающие вещества			120	0
	КТ-ВР3.7 _х Аммоний			120	0
	КТ-ВР3.8 _х Кальций и магний			120	0
	КТ-ВР3.9 _х Нитраты и нитриты			120	0
	КТ-ВР3.10 _х Сульфаты			120	0
	КТ-ВР3.11 _х Хлориды			120	0
	КТ-ВР3.12 _х Углерода диоксид			120	0
	КТ-ВР3.13 _х Тяжелые металлы		2024 г. 2; 13; 14; 45; 48; 51; 63; 65; 68; 69	120	0

Окончание таблицы 1
Table 1 (continued)

Исследуемый объект	Контрольные точки/параметры для проверки	Контролируемый период	Номера протоколов анализа	Заключение	
				количество проведенных испытаний	из них не соответствуют ФС
Вода для инъекций Место отбора: контур воды для инъекций Точка отбора: V 1-2	КТ-ВР3.1 _т Описание	С 01.02.2023-го по 01.02.2024 г.	2023 г. 16; 19; 22; 23; 27; 42; 43; 45; 59; 61; 63; 71; 82; 85; 88; 101; 106; 113; 127; 131; 136; 140; 150; 153; 154; 163; 183; 185; 196; 204; 205; 211; 221; 224; 232; 234; 244; 247; 255; 269; 293; 300; 301; 319; 325; 331; 332; 357; 367; 376; 379; 394; 400; 407; 408; 409; 419; 427; 447; 452; 469; 477; 488; 497; 511; 512; 522; 527; 547; 556; 562; 564; 572; 585; 590; 591; 592; 597; 608; 617; 638; 640; 643; 644; 650; 656; 661; 667; 668; 675; 681; 691; 693; 696; 708; 719; 723; 728; 729; 738; 750; 753; 757; 760; 767; 768; 776; 781; 783; 790	120	0
	КТ-ВР3.2 _х рН			120	0
	КТ-ВР3.3 _х Кислотность или щелочность			120	0
	КТ-ВР3.4 _х Электропроводность			120	0
	КТ-ВР3.5 _х Сухой остаток			120	0
	КТ-ВР3.6 _х Восстанавливающие вещества			120	0
	КТ-ВР3.7 _х Аммоний			120	0
	КТ-ВР3.8 _х Кальций и магний			120	0
	КТ-ВР3.9 _х Нитраты и нитриты		2024 г. 2; 13; 14; 45; 48; 51; 63; 65; 68; 69	120	0
	КТ-ВР3.10 _х Сульфаты			120	0
	КТ-ВР3.11 _х Хлориды			120	0
	КТ-ВР3.12 _х Углерода диоксид			120	0
	КТ-ВР3.13 _х Тяжелые металлы			120	0

Результаты микробиологического анализа воды очищенной и воды для инъекций представлены в табл. 2 и 3. Пробы воды были взяты лаборантом-микробиологом из точки отбора V 1-2, а анализ посевов и окончательные

результаты были представлены микробиологом. Контроль за процессом осуществлял заведующий контрольно-микробиологической лабораторией отдела контроля качества.

Таблица 2. Результаты микробиологического анализа воды очищенной

Table 2. Results of microbiological analysis of purified water

Объект	Параметры для анализа	Месяц года	Номера протоколов анализа	Результаты и заключение
Вода очищенная	Микробиологическая чистота	Февраль–апрель 2023 г.	16; 19; 22; 23; 27; 42; 43; 45; 59; 61; 63; 71; 82; 85; 88; 101; 106; 113; 127; 131; 136; 140; 150; 153; 154; 163; 183; 185; 196; 204	Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Май–июль 2023 г.	205; 211; 221; 224; 232; 234; 244; 247; 255; 269; 293; 300; 301; 319; 325; 331; 332; 357; 367; 376; 379; 394; 400; 407; 408; 409; 419; 427; 447; 452	Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Август–октябрь 2023 г.	469; 477; 488; 497; 511; 512; 522; 527; 547; 556; 562; 564; 572; 585; 590; 591; 592; 597; 608; 617; 638; 640; 643; 644; 650; 656; 661; 667; 668; 675; 681; 691	Проведено 32 испытания; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Ноябрь, декабрь 2023 г., февраль 2024 г.	693; 696; 708; 719; 723; 728; 729; 738; 750; 753; 757; 760; 767; 768; 776; 781; 783; 790; 2; 13; 14; 45; 48; 51; 63; 65; 68; 69	Проведено 28 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 100; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Итого:	120	

Таблица 3. Результаты микробиологического анализа воды для инъекций

Table 3. Results of microbiological analysis of water for injection

Объект	Параметры для анализа	Месяц, год	Номера протоколов анализа	Результаты и заключение
Вода для инъекций	Микробиологическая чистота	Февраль–апрель 2023 г.	16; 19; 22; 23; 27; 42; 43; 45; 59; 61; 63; 71; 82; 85; 88; 101; 106; 113; 127; 131; 136; 140; 150; 153; 154; 163; 183; 185; 196; 204	Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Май–июль 2023 г.	205; 211; 221; 224; 232; 234; 244; 247; 255; 269; 293; 300; 301; 319; 325; 331; 332; 357; 367; 376; 379; 394; 400; 407; 408; 409; 419; 427; 447; 452	Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Август–октябрь 2023 г.	469; 477; 488; 497; 511; 512; 522; 527; 547; 556; 562; 564; 572; 585; 590; 591; 592; 597; 608; 617; 638; 640; 643; 644; 650; 656; 661; 667; 668; 675; 681; 691	Проведено 30 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Ноябрь, декабрь 2023 г., февраль 2024 г.	693; 696; 708; 719; 723; 728; 729; 738; 750; 753; 757; 760; 767; 768; 776; 781; 783; 790; 2; 13; 14; 45; 48; 51; 63; 65; 68; 69	Проведено 28 испытаний; КОЕ в 1 мл менее 10; бактерии, наличие которых недопустимо, отсутствуют (показатели в пределах нормы)
		Итого:	120	

Результаты химического и микробиологического анализа, представленные в табл. 1–3, являются положительными, что позволяет обеспечить производство высококачественной очищенной воды и воды для инъекций, необходимой для производства готовой лекарственной формы «Риамиловир, раствор для ингаляционного введения».

Следующая немаловажная для производства и требующая валидации стадия: ТП 4. Приготовление и стерилизующая фильтрация раствора, в которой можно выделить следующие операции:

ТП 4.1. Взвешивание субстанций и их растворение. Данная операция включает в себя взвешивание на весах субстанции NH-кислотной формы риамиловира в количестве 0,540 кг (КтТП4.1) и 0,460 кг субстанции меглюмина (КтТП4.2), после чего их последовательно добавляют в заранее подготовленный реактор.

ТП 4.2. Дозирование воды для инъекций. В подготовленный реактор перед добавлением субстанций загружают в количестве 5 л воду для инъекций, которая прошла химическую и микробиологическую проверку и полностью соответствует нормативным показателям (КтТП4.3).

ТП 4.3. Перемешивание раствора. С помощью специального дозатора, учитывая необходимый объем (5 л), из точки V 1–2 при температуре 80–95 °C отбирается вода для инъекций (КтТП4.3), которая предварительно была подвергнута глубокой очистке (КтТП4.4). Для подготовки воды соответствующей чистоты был использован теплообменник, обладающий высокой гигиеничностью, через который осуществляется процесс циркуляции по трубопроводу, после чего происходит процесс охлаждения до температуры 35 ± 5 °C (КтТП4.5). К охлажденной воде для инъекций последовательно добавляется заранее взвешенная в нужном количестве субстанция NH-кислотной формы риамиловира и меглюмина. При скорости мешалки 200 об./мин раствор перемешивается в течение 10–20 мин, после чего скорость мешалки снижается до 60–80 об./мин, раствор перемешивается до полного растворения. Процесс растворения начинается с визуального контроля (КтТП4.6). Для ускорения процесса растворения температура повышается до 45 °C (КтТП4.7) путем подачи горячей воды через рубашку или змеевик. Длительность данного процесса не превышает 60–90 мин (КтТП4.8). После полного перемешивания и растворения всех компонентов раствор охлаждается до температуры 18–25 °C (КтТП4.9) и берется проба «ангро» через пробоотборник для последующего анализа (КтТП4.10).

ТП 4.4. Стерилизующая фильтрация. После подтверждения наличия в растворе необходимых компонентов и получения положительных результатов анализов его пропускают под давлением через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм, установленный на границе классов С и А. Раствор поступает на буферную емкость

машины для розлива и укупорки флаконов по частям по мере расходования. Во время стерилизующей фильтрации измеряются следующие параметры: начальное давление на манометре, давление на манометре после фильтрации, перепад давления на фильтре, время фильтрации и ее скорость. Фиксируют температуру раствора в емкости хранения каждые 10–15 мин. По завершении данной стадии ТП осуществляют проверку целостности всех использованных фильтров согласно параметрам, указанным в сертификатах производителя фильтров.

Стадия ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы. Процесс розлива осуществляется с помощью полуавтомата под ламинарным потоком в классе А. Для этого используется стерилизующий ультрафильтр, через который полуавтоматическим дозатором подается раствор из промежуточной емкости. Данный этап в производственном процессе является наиболее опасным для качества конечного продукта и требует обязательного контроля. Помещения и оборудование, используемые на участке розлива, подготовлены в соответствии с требованиями Международного стандарта, который определяет требования к производству лекарственных средств, БАДов и продуктов питания (GMP) для помещений класса А, также для работы в помещении данного класса чистоты тщательную подготовку прошел персонал производства.

Розлив осуществляется при температуре 18–25 °C в стерильные полиэтиленовые флаконы объемом 20 мл (КтТП5.1). Раствор во флаконы подается из передвижного резервуара, в котором осуществляется контроль качества раствора (КтТП5.2 — содержание компонентов; КтТП5.3 — pH раствора; КтТП5.4 — обнаружение нежелательных примесей и осадка). После фильтрации отбирается образец для проверки наличия механических примесей (пункт КтТП5.5) и стерильности (пункт КтТП5.6). Дозирование осуществляется с помощью поршневого дозатора, который регулируется с помощью электронного регулятора. Затем происходит закупорка флаконов.

Также на стадии розлива используется калибровочный цилиндр объемом 25 мл, с помощью которого каждые 30 мин производится проверка фактического объема раствора во флаконах (КтТП5.7). Диапазон фактического объема составляет от 19,0 до 21,0 мл (КтТП5.8). После розлива дозирующий блок обязательно промывается водой для инъекций и заполняется 76 % этиловым спиртом. Дозировщик, находясь в анатомических перчатках, для обработки рук использует 76 % этиловый спирт или готовый дезинфицирующий раствор с периодичностью 100–120 мин.

Этап нанесения упаковки и маркировки осуществляется после процесса розлива и укупорки флаконов, которые поступают в специальных ящиках.

Для разработки и внедрения плана валидации требовалось определить основные этапы контроля (контрольные точки) процесса розлива во флаконы (табл. 4).

Таблица 4. Перечень основных контрольных точек производства стадии ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы
Table 4. The list of the main control points of the production of the TP stage 5. Dosing (filling) of the solution into vials

Этап/ оборудование	Контрольная точка	Параметр для контроля/ норматив	Методы и средства контроля	Частота контроля
ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы. Промежуточный сборник раствора	КтТП5.1	Температура раствора 18–25 °С	Термометр	Периодически
	КтТП5.2	Содержание ингредиентов, мг/мл NH-кислотная форма риамиловира Меглюмин	NH-кислотная форма риамиловира УФ-спектрофотометрия	Каждую серию
	КтТП5.3	pH раствора	ГФ РФ XV, ФС	Каждую серию
	КтТП5.4	Наличие механических примесей/ не должно быть	ГФ РФ XV, ФС	Каждую серию
	КтТП5.5	Наличие механических примесей/ не должно быть	ГФ РФ XV, ФС	Периодически
	КтТП5.6	Стерильность/ должно быть стерильно	ГФ РФ XV, ФС	Периодически
ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы. Фасовочный полу- автомат	КтТП5.7	Объем дозы	Мерный цилиндр	Периодически
	КтТП5.8	Объем дозы во флаконе	Мерный цилиндр	Периодически
	КтТП5.9	Содержание ингредиентов, мг/мл NH-кислотная форма риамиловира Меглюмин	Риамиловир УФ-спектрофотометрия	Каждую серию
	КтТП5.10	pH раствора	ГФ РФ XV, ФС	Каждую серию
	КтТП5.11	Наличие механических примесей/ не должно быть	ГФ РФ XV, ФС	Каждую серию
	КтТП5.12	Осмоляльность	ГФ РФ XV, ФС	Каждую серию
	КтТП5.13	Стерильность/должно быть стерильно	ГФ РФ XV, ФС	Каждую серию

Определение параметров, подлежащих проверке, а также критериев приемлемости для операции фильтрации является ключевым шагом при разработке плана валидации. Мясопептонный бульон ГРМ выступал в качестве питательной среды для контроля за процессом стерилизующей фильтрации.

В соответствии с приказом Министерства промышленности и торговли от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», приложение 1, а также ГОСТом Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который является идентичным переводом правил GMP Европейского союза, осуществлялся выбор параметров, подлежащих контролю при проведении валидации процесса стерилизующей фильтрации.

Были определены два основных параметра для контроля:

1. Стерильность питательной среды после прохождения стерилизующей фильтрации.
2. Сохранение ростовых свойств питательной среды, прошедшей стерилизующую фильтрацию.

Согласно нормативной документации были определены критерии приемлемости по каждому контролируемому параметру:

1. Питательная среда полностью стерильна.
2. Видимый рост тест-микроорганизмов с концентрацией 10 КОЕ /мл во всех засеянных пробирках.

Аналогичный подход был использован при проведении предварительной проверки фасовки во флаконы. Особенностью являлся тот факт, что оценка стерильности и ростовых свойств питательной среды осуществлялась из упакованных контейнеров. В данном исследовании применялись фильтры Millipore: для стерилизации фильтрацией 0,22 мкм, а для предварительной фильтрации перед стерилизацией 0,45 мкм также был использован полиэфирный фильтр на линии розлива. Все фильтры прошли испытания на сохранность как после процесса стерилизации, так и после предварительной стерилизующей фильтрации.

Дезинфекцию и стерилизацию оборудования проводили в соответствии с установленными стандартами операционных процедур. Приготовленная питательная среда

Таблица 5. Контроль стерильности питательной среды, прошедшей стерилизующую фильтрацию
Table 5. Sterility control of the culture medium that has undergone sterilizing filtration

№ цикла розлива	Наименование питательной среды, № серии, статус	Результат
I цикл фильтрации I цикл фасовки	Мясопептонный бульон ГРМ, серия 020023, после стерилизующей фильтрации и фасовки во флаконы	Стерильно
II цикл фильтрации II цикл фасовки	Мясопептонный бульон ГРМ, серия 050023, после стерилизующей фильтрации	Стерильно
III цикл фильтрации III цикл фасовки	Мясопептонный бульон ГМФ, серия 062023, после стерилизующей фильтрации	Стерильно

в объеме 1 л заливалась в промежуточный резервуар, после чего осуществлялась ее стерилизация через фильтр с отбором образцов для анализа в колбу при давлении 0,05 МПа. Далее часть питательной среды перекачивалась во флаконы для дальнейшей фасовки, после чего проводились аналогичные проверки. Для контроля качества отбирались пробы как из исходного резервуара, так и из других емкостей.

Результаты проверки питательной среды, прошедшей стерилизацию через фильтр и розлив во флаконы, представлены в табл. 5.

В качестве теста культур для проверки ростовых свойств питательных сред использовались штаммы микроорганизмов:

- *S. aureus*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- *E. coli*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- *Ps. aeruginosa*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- *B. cereus*, в разведении 10 микробных тел в 1 мл.

Анализ показал, что процесс стерилизующей фильтрации является эффективным, стабильно повторяемым, обеспечивает необходимый уровень качества по показателю «стерильность», а также не влияет на свойства фильтруемого продукта (ростовые характеристики питательной среды сохраняются) и соответствует всем установленным критериям приемлемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, была проведена валидация ТП производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества риамиловир. Выявлены критические стадии в ТП производства. Определены и документально подтверждены оптимальные параметры ТП, приводящие к предсказуемому результату — выпуску качественного и безопасного лекарственного препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Ю.С. Приходько — обзор литературы, концепция исследования, сбор и обработка материалов, написание текста; А.Ю. Петров — анализ полученных данных, обработка материалов, написание текста; О.И. Кныш — обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста; М.Ю. Кинев — обработка материалов, написание текста, внесение окончательной правки; А.В. Болотова — обработка материалов, написание текста, внесение окончательной правки; Г.А. Артемьев — обзор литературы, концепция исследования; М.С. Околелова — обработка материалов, внесение окончательной правки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быков А.А. Об управлении рисками на предприятии // Проблемы анализа риска. 2021. Т. 18, № 5. С. 8–9. EDN: SESFLM doi: 10.1057/9781137466297.0006

2. Кинев М.Ю., Петров А.Ю. Оценка рисков в технологии производства назального спрея «Триазавирин спрей» и валидация критических стадий // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1–1. С. 1852. EDN: VIFFSH

3. Татарникова А.А., Дворянинова О.П., Клейменова Л.Н. Оценка потенциальных рисков при производстве лекарственных

препаратов. В сб.: Студенческий научный форум 2020. Материалы Международной студенческой научной конференции (01.12.2019–06.03.2020 г. Москва). 2020. № 2. С. 74–75. Режим доступа: <https://publish2020.scienceforum.ru/ru/article/view?id=98> (дата обращения: 13.08.2024).

4. Завьялова И. Е., Шарахова Е. Ф. Документационное обеспечение валидации технологических процессов // Ремедиум. 2010. № 2. С. 51–52. EDN: KZGJAT

REFERENCES

1. Bykov AA. About enterprise risk management. *Issues of Risk Analysis*. 2021;18(5):8–9. (In Russ.) EDN: SESFLM doi: 10.1057/9781137466297.0006
2. Kinev MYu, Petrov AYu. Risk assessment in production technology nasal spray "Triazavirin spray" and validation of critical stages. *Modern problems of science and education*. 2015;(1–1):1852. EDN: VIFFSH. (In Russ.)
3. Tatarnikova AA, Dvoryaninova OP, Kleimenova LN. Assessment of potential risks in the production of medicines. In: Student scientific forum 2020. Materials of the International student scientific conference (2019–2020 Dec–Mar 01–06, Moscow). 2020;(2):74–75. Available from: <https://publish2020.scienceforum.ru/ru/article/view?id=98> (In Russ.)
4. Zavyalova IE, Sharakhova EF. Documentation support for validation of technological processes. *Remedium*. 2010;(2):51–52. EDN: KZGJAT. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Юлия Сергеевна Приходько**; адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская 54; ORCID: 0000-0002-5553-4814; eLibrary SPIN: 5020-7287; e-mail: 2690-1998@mail.ru

Александр Юрьевич Петров, докт. фармацевт. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6199-9319; eLibrary SPIN: 6297-2619; e-mail: uniitmp@yandex.ru

Ольга Ивановна Кныш, докт. фармацевт. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-6150-1683; eLibrary SPIN: 4895-9550; e-mail: Knysh@tyumsmu.ru

Михаил Юрьевич Кинев, канд. фармацевт. наук; ORCID: 0000-0002-0241-558X; eLibrary SPIN: 9441-8481; e-mail: 79630315545@yandex.ru

Анна Викторовна Болотова; ORCID: 0000-0002-1654-9095; e-mail: filimonovaann@yandex.ru

Григорий Андреевич Артемьев, канд. техн. наук; ORCID: 0000-0003-1306-4508; e-mail: griga1972@mail.ru

Марина Сергеевна Околева, канд. фармацевт. наук; ORCID: 0009-0001-4714-3434; eLibrary SPIN: 4933-4507; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

AUTHORS' INFO

***Yuliya S. Prikhodko**; address: 54, Odesskaya str., Tyumen, Russia; ORCID: 0000-0002-5553-4814; eLibrary SPIN: 5020-7287; e-mail: 2690-1998@mail.ru

Alexander Yu. Petrov, MD, Dr. Sci. (Pharmaceuticals), Professor; ORCID: 0000-0002-6199-9319; eLibrary SPIN: 6297-2619; e-mail: uniitmp@yandex.ru

Ol'ga I. Knysh, MD, Dr. Sci. (Pharmaceuticals), Professor; ORCID: 0000-0001-6150-1683; eLibrary SPIN: 4895-9550; e-mail: Knysh@tyumsmu.ru

Mikhail Yu. Kinev, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals); ORCID: 0000-0002-0241-558X; eLibrary SPIN: 9441-8481; e-mail: 79630315545@yandex.ru

Anna V. Bolotova; ORCID: 0000-0002-1654-9095; e-mail: filimonovaann@yandex.ru

Grigoriy A. Artem'ev, MD, Cand. Sci. (Technical); ORCID: 0000-0003-1306-4508; e-mail: griga1972@mail.ru

Marina S. Okolelova, MD, Cand. Sci. (Pharmaceuticals); ORCID: 0009-0001-4714-3434; eLibrary SPIN: 4933-4507; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author