

УДК 615.07

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.15.19.001>

## ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА ПЛОЩАДКЕ GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРА

**С.А. Сорока**, магистрант кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

[sofya.soroka@spsru.ru](mailto:sofya.soroka@spsru.ru)

**О.Н. Абросимова**, канд. фарм. наук, директор GMP тренинг-центра, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

[olesya.abrosimova@pharminnotech.com](mailto:olesya.abrosimova@pharminnotech.com)

**И.Е. Каухова**, доктор фарм. наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

[irina.kaukhova@pharminnotech.com](mailto:irina.kaukhova@pharminnotech.com)

**М.Ю. Янсон**, начальник отдела по разработке лекарственных средств АО «Фармпроект», г. Санкт-Петербург;

[margaritayanson@yandex.ru](mailto:margaritayanson@yandex.ru)

Данное исследование посвящено валидации процесса нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра для подтверждения того, что процесс производства, выполняемый в пределах установленных параметров, эффективно и воспроизводимо обеспечивает получение продукта, соответствующего заранее установленным спецификациям и показателям качества. Валидация включает анализ всех документов, связанных с процессом нанесения пленочного покрытия, в том числе отчетов о валидационном аудите, чтобы убедиться в отсутствии изменений, отклонений, сбоев, модификаций производственного процесса и в том, что все стандартные операционные процедуры (СОПы), включая процедуры контроля изменений, были соблюдены.

**Ключевые слова:** валидация, протокол валидации, обеспечение качества, пленочное покрытие, GMP тренинг-центр

Валидация процесса (process validation) – документально оформленное подтверждение того, что процесс производства, выполняемый в пределах установленных параметров, эффективно и воспроизводимо обеспечивает получение лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и показателям качества [1].

Актуальность проведения валидации процесса обусловлена необходимостью обеспечения безопасности, качества и надежности процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра.

**Целью** данной работы является проведение валидации процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра «Лакосамид» 50 мг на площадке GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ. GMP тренинг-центр – это современный симуляционный центр, построенный по принципу модульных систем «комната

в комнате» с инженерными системами и постоянным поддержанием температуры, влажности и перепада давления.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи исследования: описать важность проведения валидации процесса; изучить параметры процессов приготовления пленкообразующей суспензии и нанесения ее на таблетки-ядра; составить протоколы валидации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная цель валидации производства заключается в уменьшении рисков, связанных с изготовлением и применением лекарственных препаратов. Валидация гарантирует соответствие каждого этапа производства установленным стандартам и требованиям, предотвращая ошибки, загрязнение и другие проблемы.

Производителем должна быть документально оформлена концепция в отношении поставленных целей и подхода к валидации, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации [2].

Перед началом проведения валидационных мероприятий инженер по валидации разрабатывает протокол валидации – письменный план, описывающий, как будет проводиться валидация, включая параметры испытаний, характеристики продукта, производственное оборудование и проектные положения о том, что является приемлемыми результатами испытаний [3]. Во время валидации осуществляются валидационные испытания и заполняются формы валидационных

контролей. В процессе составления валидационного протокола-отчета инженер по валидации сопоставляет данные, полученные в процессе валидации, с критериями приемлемости и оформляет протоколы валидационных контролей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проведены валидационные мероприятия процесса нанесения пленочного покрытия на площадке GMP тренинг-центра и составлен отчет валидации. Основные пункты отчета по валидации представлены ниже.

1) Цель – документально подтвердить, что процесс нанесения оболочки с использованием установленного оборудования и в пределах установленных параметров приводит к получению таблеток, покрытых оболочкой, соответствующих заранее установленным характеристикам качества.

2) Вид валидации – перспективная. Перспективная валидация (Prospective Validation) – валидация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации [1,2].

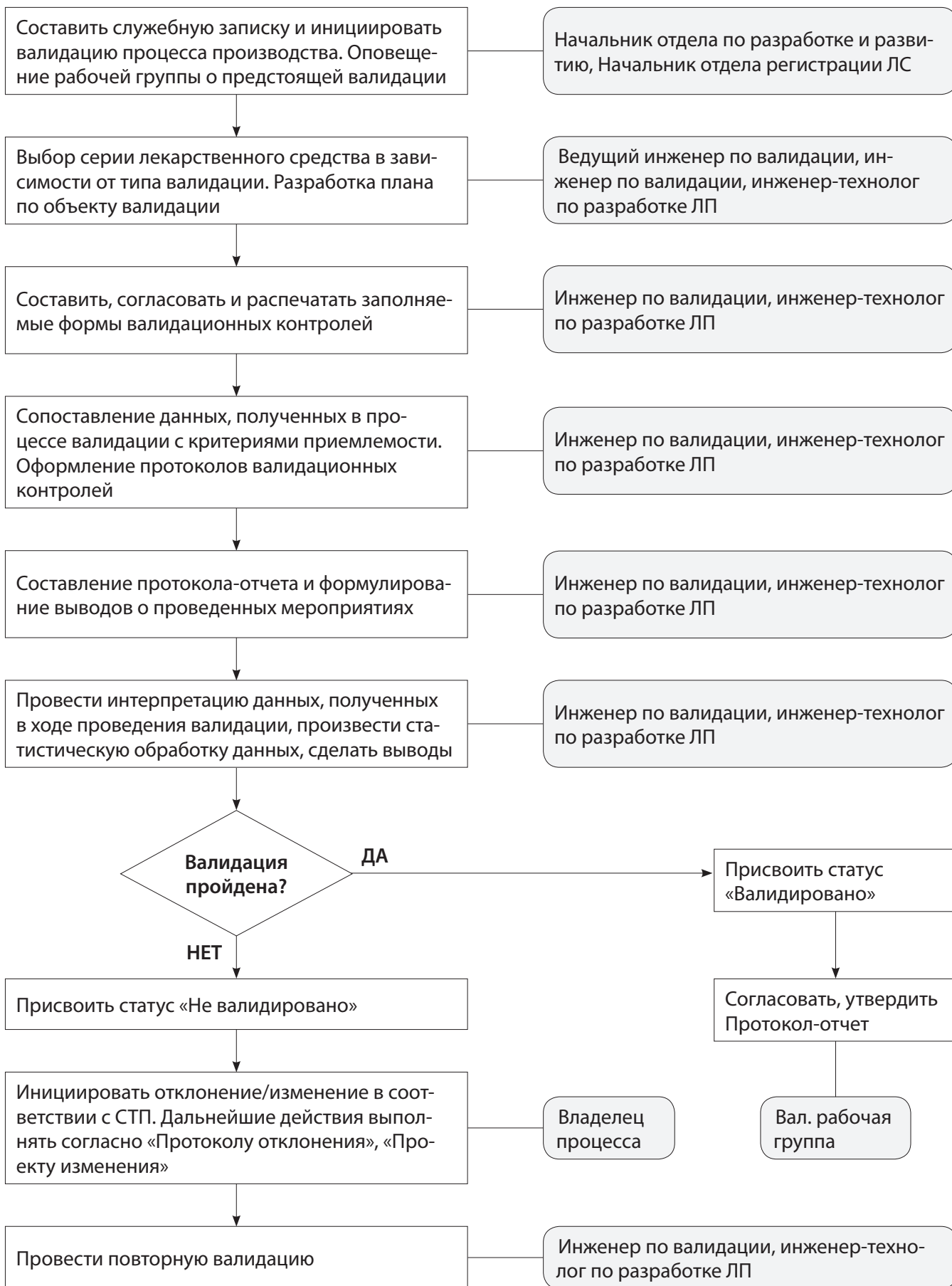
3) Объект валидации – таблетки-ядра «Лакосамид» 50 мг. Используемое покрытие – Opadry II (фиолетовый): спирт поливиниловый, тальк, макрогол 3350, титана диоксид E171, железа (III) оксид красный E172, железа (III) оксид черный E172, индигокармин, алюминиевый лак E132.

4) Распределение ответственности приведено в табл. 1.

5) Критические параметры

При проведении этапа нанесения пленочной оболочки критическими для качества являются: производственные помещения; основное технологическое оборудование; средства измерения и контроля; технологические операции.

6) Технологическое оборудование, установленное на площадке GMP тренинг-центра:



**РИС. 1.** Блок-схема порядка проведения валидации процесса производства

Таблица 1

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Должность	Ответственность	Подпись
Инженер по валидации	<ul style="list-style-type: none"> <li>организация и выполнение мероприятий по валидации;</li> <li>регистрация технологических параметров процесса;</li> <li>составление валидационного протокола-отчета</li> </ul>	
Начальник отдела обеспечения качества	<ul style="list-style-type: none"> <li>контроль мероприятий по валидации;</li> <li>проверка и согласование валидационного протокола-отчета</li> </ul>	
Начальник отдела контроля качества	<ul style="list-style-type: none"> <li>организация отбора и анализа проб;</li> <li>согласование валидационного протокола-отчета</li> </ul>	
Начальник микробиологической лаборатории	<ul style="list-style-type: none"> <li>организация отбора и анализа проб для м/б контроля;</li> <li>согласование валидационного протокола-отчета</li> </ul>	
Главный технолог	<ul style="list-style-type: none"> <li>технологическое обеспечение валидационных мероприятий;</li> <li>согласование валидационного протокола-отчета</li> </ul>	

Таблица 2

### КОНТРОЛЬ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ СУСПЕНЗИИ

Технологическая операция	Критический параметр	Критерий приемлемости	Фактическое значение	Соответствие критерию приемлемости
Приготовление пленкообразующей суспензии	Масса готового пленочного покрытия, кг	0,048	0,048	Соотв.
	Масса воды очищенной холодной, кг	0,219	0,219	Соотв.
	Скорость вращения пропеллерной мешалки с электромеханическим приводом	Подбор скорости для создания неинтенсивного перемешивания суспензии без наличия воздушной воронки в суспензионной массе	Соотв.	Соотв.
	Продолжительность перемешивания, мин.	20	20	Соотв.
	Качество приготовленной суспензии	Суспензия светло-розового цвета. На поверхности и в объеме суспензии отсутствуют неоднородные зоны, комки и посторонние включения	Соотв.	Соотв.
	Масса пленкообразующей суспензии, г	0,267	0,267	Соотв.

Таблица 3

**КОНТРОЛЬ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНКОБРАЗУЮЩЕЙ СУСПЕНЗИИ НА ТАБЛЕТКИ-ЯДРА**

Технологическая операция	Критический параметр	Критерий приемлемости	Фактическое значение	Соответствие критерию приемлемости
Предварительный прогрев таблеток-ядер	Время процесса, мин.	15	15	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	50–55	50–55	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не менее 45	47	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	2	2	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.
Нанесение пленкообразующей суспензии	Время процесса, мин.	25–30	25–30	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	65	65	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не менее 40	45	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	7–8	7–8	Соотв.
	Расход пленкообразующей суспензии по суспензии, г/мин	90–110	90–110	Соотв.
	Давление сжатого воздуха на форсунки ( $P_{cap}, P_{fan}$ ), bar	3,0/4,0	3,0/4,0	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.
Сушка и охлаждение	Время процесса, мин.	15–20	15–20	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	20	20	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не более 25	24	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	3	3	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.



**РИС. 2.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- емкость для приготовления пленкообразующей суспензии;
- магнитная мешалка с функцией подогрева LabTech LMS-2003D (Южная Корея);
- верхнеприводная мешалка пропеллерная Heidolph RZR 2020 (Германия);
- установка для нанесения пленочного покрытия – коатер BGB-1 (Китай);
- весы электронные SE623-C (Германия).

Экспериментальные данные представлены в табл. 2, 3 и на рис. 2.

## ВЫВОДЫ

В соответствии с поставленной целью были выполнены в полном объеме следующие задачи: изучены параметры процессов приготовления пленкообразующей суспензии и нанесения ее на таблетки-ядра; составлены протоколы валидации.

Таким образом, результаты исследования, приведенные в таблицах, показали, что все

фактические значения соответствуют установленным критериям приемлемости и осуществление данной валидации позволяет контролировать производственные процессы, повышать их безопасность и улучшать качество продукции. Проведенное исследование подтверждает, что процесс нанесения пленочного покрытия приводит к результатам, отвечающим установленным критериям приемлемости.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.09.2017 №19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения» / [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: [сайт]. – <https://docs.cntd.ru/document/456095627> (дата обращения: 14.04.2024).
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 (ред. от 04.07.2023) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» / [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: [сайт]. – <https://docs.cntd.ru/document/456026099> (дата обращения: 14.04.2024).
3. Patel N., Vaghasiya J., Pate P., Panchal K. Process Validation of Nifedipine Film Coated Tablet // *Pharmagene*. – 2013. – №1(2). – P. 25–31.

## VALIDATION OF THE FILM COATING PROCESS AT THE GMP TRAINING CENTER

**S.A. Soroka<sup>1</sup>, O.N. Abrosimova<sup>1</sup>, I.E. Kaukhova<sup>1</sup>, M.Y. Yanson<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pharmproject JSC, Saint Petersburg, Russia

*This study focuses on the film coating process validation on core tablets, which is designed to establish the conformity of the proposed manufacturing process and to ensure consistent product quality. Validation includes analysis of all documents related to the film coating process, including validation audit reports, in order to ensure that there are no changes, deviations, failures, modifications to the manufacturing process and that all standard operating procedures (SOPs), including change control procedures, have been followed.*

**Keywords:** validation, validation protocol, quality assurance, film coating, GMP training center