Т. Г. ЯРНИХ (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>), д-р фарм. наук, проф.,

Г. М. МЕЛЬНИК (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>), канд. фарм. наук,

О. А. РУХМАКОВА (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>), д-р фарм. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ ЗВОЛОЖУЮЧОГО КРЕМУ З КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ

Ключові слова: валідація, технологія, крем, кислота гіалуронова

T. G. YARNYKH (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),

G. M. MELNIK (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),

O. A. RUKHMAKOVA (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

VALIDATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS OF PREPARATION HYMODING CREAM WITH HYALURONIC ACID

Key words: validation, technology, cream, hyaluronic acid

На сьогодні у разі серійного виготовлення ліків як на фармацевтичних підприємствах, так і в умовах аптек, приділяють все більше уваги практиці валідації технологічного процесу. Валідація є основною із ключових умов упровадження вимог належної виробничої (GMP) та аптечної (GPP) практики, виконання стандартів яких є обов'язковим для лікарських засобів у всьому світі та в Україні [1, 2].

Інформація, одержана на етапі фармацевтичного розроблення, може бути основою для послідовної оцінки ризиків якості кінцевої продукції. Управління ризиками для якості може використовуватися на різних етапах розроблення продукту і процесу його виготовлення, а також під час упровадження у виробництво.

Важливість виконання валідації технологічного процесу важко переоцінити: її здійснення дає змогу оцінити ризики для якості готового продукту; при проведенні валідації відповідно до концепції GMP та GPP, контроль якості переноситься із контролю якості готового продукту на контроль якості процесу виготовлення – у такий спосіб якість «вбудовується» у продукт через суворе дотримання стадійної змістовності технологічного процесу [3, 4].

Забезпечення якості готового продукту гарантується контролем якості на всіх етапах його виготовлення. В умовах аптек оптимальним є виконання валідації технологічного процесу виготовлення для лікарських засобів, які готують «про запас». Важливо у такому разі визначати критичні стадії виготовлення препарату, які можуть вплинути на якість готового продукту.

Виникнення ризиків можливо на всіх етапах життєвого циклу продукції – від поставки сировини, під час виготовлення і контролю до процедури реалізації/відпуску [5, 6]. Одним із важливих критеріїв документального підтвердження якості слугує критична контрольна точка (ККТ) – точка, де необхідно провести контроль для попередження або ліквідації небезпеки або зменшити її до допустимого рівня. У світлі цього важливим критерієм є присутність стандартних операційних процедур (СОП) і умов, які необхідні для забезпечення стабільного й якісного виготовлення продукту.

Найкращим результатом аналізу ризиків є перелік небезпек для технологічної стадії, в якій існує якась міра, здатна поліпшити якість продукції. Таким чином, якщо до початку аналізу потрібна присутність «передумови», то після аналізу небезпек з'являться якісь нові передумови – «оперативні передумови». Залишається лише кілька ККТ, для кожної із яких необхідно установити спеціальний контроль [7, 8].

Критичними параметрами технологічного процесу є такі параметри, варіабельність яких може впливати на показники якості напівпродукту і готового препарату. Такі параметри й є об'єктом контролю та моніторингу.

Метою дослідження є валідація технологічного процесу виготовлення екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою із метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

Матеріали та методи дослідження

В основу дизайну дослідження покладено дослідження з розробки технології лікарської форми, аналіз впливу критичних точок виготовлення й оцінка їх впливу на підсумкову якість крему із урахуванням вимог GPP.

Об'єктом валідації є технологічний процес виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою. Процедуру валідації здійснювали на 3-х дослідних серіях лікарського засобу.

У роботі використовували гіалуронову кислоту (молекулярна маса – $1,2 \cdot 10^6$), яка відповідала сертифікату аналізу № SY-CM-NA 150920. Концентрацію гіалуронової кислоти у складі екстемпорального крему в 1% було обрано на підставі рекомендованих її концентрацій у складі кремів по догляду за обличчям, а також на підставі аналізу даних екстемпоральної рецептури.

Кількості допоміжних речовин, зокрема гелеутворювача та нейтралізуючого агента, було встановлено з урахуванням результатів проведених комплексних структурно-механічних (реологічних) і фізико-хімічних досліджень запропонованої лікарської форми.

Визначення зовнішнього вигляду крему робили згідно з вимогами ДФУ 2.0, С. 1098–1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Визначення однорідності – згідно з ДФУ 2.0, том 1, п. 2.9.40. Отриманий крем не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Визначення колоїдної стабільності – згідно з ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні». Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз виконували повторно із новими порціями крему. Якщо у разі повторного тесту виявляли хоча б одну пробірку із розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення термостабільності – згідно з ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні». Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

Ідентифікацію та кількісне визначення гіалуронової кислоти (натрію гіалуронату) виконано методом ВЕРХ згідно з вимогами ДФУ, вид 2, том 1, п. 2.2.29.

Для випробування на мікробіологічну чистоту використовували метод ДФУ 2.3, п. 5.1.4. Визначення рН водного витягу крему здійснювали потенціометрично (ДФУ 2.2, п. 2.2.3).

Визначення маси вмісту контейнера – згідно з вимогами ДФУ 1.1, п. 2.9.28, С. 86. Визначення герметичності контейнера – згідно з вимогами ДФУ 1.2, додаток 1, С. 315.

Результати дослідження та обговорення

З метою перевірки та оптимізації обраного технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему в умовах аптек було здійснено його валідацію. Відповідно до розрахованих кількостей компонентів досліджуваного крему, а також визначених критичних параметрів було напрацьовано три серії лікарського засобу по 100,00 г (табл. 1).

Склад серії екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою

Назва компонента	Склад на 100,00 г	Кількість на серію, г
<i>АФІ</i>		
Кислота гіалуронова	1,00 г	3,00 г
<i>Допоміжні речовини</i>		
Соева олія рафінована	5,00 г	15,00 г
Карбопол	1,00 г	3,00 г
Триетаноламін	1,00 г	3,00 г
Вода очищена	до 100,00 г	до 300,0 г

Нижче наведено технологію виготовлення крему.

Стадія 1. Підготовка та зважування компонентів

Сировину для приготування крему (кислота гіалуронова, соєва олія рафінована, карбопол, триетаноламін, вода очищена) після проведення вхідного контролю відважують на вагах у проміжні ємності та використовують на наступних стадіях.

Стадія 2. Приготування розчину кислоти гіалуронової

До проміжної ємності № 1 вміщують 1,00 г кислоти гіалуронової і розчиняють її у 10,00 мл води очищеної за кімнатної температури. Прозорість контролюють візуально. Розчин передають на стадію 4 «Отримання крему».

Стадія 3. Отримання основи крему

До проміжної ємності № 2 вміщують 1,00 г карбополу та 82,00 мл води очищеної, перемішують. Гомогенність дисперсії контролюють візуально.

Далі додають 1,00 г триетаноламіну і перемішують за кімнатної температури до отримання однорідної маси.

Після чого до компонентів ємності № 2 за кімнатної температури додають 5,00 г соєвої олії рафінованої та перемішують до однорідності.

Одержану основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 4. Отримання крему

У ємність із основою додають попередньо приготовлений розчин кислоти гіалуронової при постійному перемішуванні за кімнатної температури до одержання однорідного продукту кремоподібної консистенції.

Крем перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 5. Гомогенізація крему

Гомогенізацію здійснюють протягом $20,0 \pm 5,0$ хв за допомогою гомогенізатора Silent Crusher M зі швидкістю 100 об/хв.

Після гомогенізації відбирають контрольні зразки й аналізують продукт – готовий крем (однорідну масу білого кольору зі специфічним запахом) (табл. 2).

Результати проміжного контролю нерозфасованого крему (серія 0115022021)

Назва показника	Допустимі норми	Результати
Опис	Крем білого кольору, зі слабким специфічним запахом	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Відповідає
Колоїдна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає
Термічна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає
рН	5,20–5,70	$5,45 \pm 0,05$

Стадія 6. Пакування крему у контейнери

Одержаний крем пакують по $(100,00 \pm 1,00)$ г у контейнери.

За наведеною технологію здійснюють виготовлення двох наступних серій лікарського засобу. Результати аналізу готового крему наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати проміжного контролю нерозфасованого крему (серія 0215022021, серія 0315022021)

Назва показника	Допустимі норми	Результати	
		с. 0215022021	с. 0315022021
Опис	Крем білого кольору, зі слабким специфічним запахом	Відповідає	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Відповідає	Відповідає
Колоїдна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає	Відповідає
Термічна стабільність	Має бути стабільним	Відповідає	Відповідає
pH	5,20–5,70	$5,50 \pm 0,05$	$5,35 \pm 0,05$

На серіях крему було проведено оптимізацію технологічних параметрів, відпрацювання критичних параметрів за всіма запланованими стадіями виготовлення із визначенням критеріїв прийнятності та схеми валідації.

Результати контролю 3-х серій крему подано у табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати контролю серій зволожуючого крему з гіалуроновою кислотою

Назва показника	Допустимі норми	Серія 0115022021	Серія 0215022021	Серія 0315022021
Опис	Однорідний крем білого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація гіалуронова кислота	Час утрим. натрію гіалуронату на хроматограмі випроб. розчину, одержаного за розд. «Кількісне визначення» має відповідати часу утримування СЗ на хроматограмах розчину порівняння	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення гіалуронова кислота	У межах від 9,30 до 10,70 мг в 1,00 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	5,20–5,70	$5,45 \pm 0,05$	$5,50 \pm 0,05$	$5,35 \pm 0,05$
Вміст упаковки	Не менше 100,0 г	100,42 г	100,45 г	100,43 г
Герметичність упаковки	Упаковка має бути герметичною	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота (МБЧ)* * – одразу після приготування і після 30 днів зберігання	ТАМС – критерії прийнятності 10^2 КОЕ/г ТУМС – критерії прийнятності 10^1 КОЕ/г <i>St. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> – відсутність у 1,00 г препарату	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Як видно із табл. 4, за всіма показниками якості зразки крему відповідають вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) [9].

Критерії прийнятності за усіма критичними параметрами було визначено під час оптимізації технології на серіях досліджуваного лікарського засобу (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

Контроль параметрів технологічного процесу зволожуючого крему з гіалуроновою кислотою

Критичні стадії	Критичне обладнання	Критичні параметри	Критерії прийнятності
Стадія 1 Підготовка і зважування компонентів	Ваги	Точність зважування Маса компонентів	Правильний підбір ваг, точність зважування Згідно з рецептурою
Стадія 2 Приготування розчину кислоти гіалуронової	Проміжна ємність № 1	Повнота розчинення	Візуально
Стадія 3 Одержання основи крему	Проміжна ємність № 2	Однорідність рН	Згідно з ДФУ 5,20–5,70
Стадія 4 Одержання крему	Проміжна ємність № 2	Однорідність рН	Згідно з ДФУ 5,20–5,70
Стадія 5 Гомогенізація крему	Проміжна ємність № 2	Час перемішування Однорідність	20,0 ± 5,0 хв Згідно з ДФУ
Стадія 6 Пакування крему у контейнери	–	Маса вмісту контейнера	не менше 100,00 г

Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії фармацевтичної розробки за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» задля визначення схеми валідаційних робіт на серіях препарату.

Під час проведення технологічного процесу було проконтрольовано критичні показники та заповнено відповідні форми (табл. 6).

Т а б л и ц я 6

Схема валідації технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою

Назва критичного показника	Критерії прийнятності	Результати контролю			Оцінка відповідності	
		c0115022021	c0215022021	c0315022021	Так	Ні
Контроль сировини						
Якість сировини	Документальне підтвердження якості сировини				Так	
Стадія 1. Підготовка та зважування компонентів						
Статус ваг	Свідоцтво метрологічної повірки				Так	
	Проведене калібрування ваг				Так	
Кількість сировини	Згідно з вимогами технології виготовлення				Так	
Кислота гіалуронова					Так	
Соева олія рафінована					Так	
Карбопол					Так	
Триетаноламін					Так	
Вода очищена					Так	

Назва критичного показника	Критерії прийнятності	Результати контролю			Оцінка відповідності	
		c0115022021	c0215022021	c0315022021	Так	Ні
Стадія 2. Приготування розчину кислоти гіалуронової						
У проміжну ємність № 1 вміщують	Вода очищена, кислота гіалуронова				Так	
Повнота розчинення	Візуально				Так	
Стадія 3. Отримання основи крему						
У проміжну ємність № 2 вміщують	Вода очищена, карбопол				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
У проміжну ємність № 2 вміщують	Триетаноламін				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
У проміжну ємність № 2 вміщують	Соева олія рафінована				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Стадія 4. Отримання крему						
У проміжну ємність № 2 вміщують	Розчин кислоти гіалуронової зі стадії 2				Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Стадія 5. Гомогенізація крему						
Час перемішування	20,0 ± 5,0 хв	15 хв	20 хв	25 хв	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Контроль якості готового продукту					Так	
Стадія 6. Пакування крему у контейнери						
Контроль маси вмісту контейнера	Не менше 100,00 г				Так	
Якість крему у контейнерах	Згідно з ДФУ				Так	
Контроль умов зберігання	За температури не вище 25 °С				Так	

Висновки

1. Виконано дослідження із валідації технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему з гіалуроновою кислотою в умовах аптек. Одержано документальне підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

2. Комплексний аналіз розробленого технологічного процесу виготовлення дає можливість виділити контрольні критичні точки, що дають змогу мінімізувати

виникнення можливих ризиків під час виготовлення досліджуваного зволожуючого крему.

За результатами досліджень можна зробити висновок про те, що розроблений зволожуючий крем із гіалуроновою кислотою за всіма показниками якості відповідає вимогам ДФУ, що дає змогу рекомендувати його до застосування у дерматології.

Список використаної літератури

1. Валідація процесів. Належна виробнича практика: настанова СТН МОЗ України 423.5:2016. – Київ: Морион, 2016. – 335 с.
2. PIC/S Recommendations PI 0063 «Validation master plan installation and operational qualification nonsterile process validation; Cleaning validation». – 2007. Mode of access: <http://www.picscheme.org/index.php>
3. Ким М. Е. Валідація технології комбінованого двухкомпонентного протитуберкульозного препарату «РИЗЕФ 150/75» // The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium» – 2017. – № 19 (12). – С. 292–296. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-292-296>
4. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
5. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова СТН МОЗ України 424.0:2015. – Київ: Морион, 2015. – 315 с.
6. Шевіна В. Л., Хохленкова Н. В., Борщевська М. І., Коноваленко В. А. Валідація виробництва таблеток «Уронефрон» // Фармац. часопис. – 2017. – № 4. – С. 15–21. <https://doi.org/10.11603/23120967.2017.4.8343>
7. Баранова В. В., Шевченко А. М. Валідація технологічного процесу отримання гелеобразующих стоматологических таблеток // Медико-фармац. журн. Пульс. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 19–25. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-19-25>
8. Melnik G. M., Yarnykh T. G., Rukhmakova O. A. Pharmacopaine aspects of extemporaneous technology of soft medicines and technology // J. Advanced Pharm. Education and Res. – 2020. – N 10 (1). – P. 60–65. <https://japer.in/en/article/pharmacopaine-aspects-of-extemporaneous-technology-of-soft-medicines-and-suppositories>
9. Державна фармакопея України: М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2 вид. – Харків: PIPEP, 2014. – С. 707–710.

References

1. Validatsiia protsesiv. Nalezhna vyrobnycha praktyka: nastanova STN MOZ Ukrainy 423.5:2016. – Kyiv: Moryon, 2016. – 335 s.
2. PIC/S Recommendations PI 0063 «Validation master plan installation and operational qualification nonsterile process validation; Cleaning validation». 2007. – Mode of access: <http://www.picscheme.org/index.php>.
3. Kim M. E. Validatsiya tehnologii kombinirovannogo dvukhkomponentnogo protivotuberkuleznogo preparata «RIZEF 150/75» // The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium» – 2017. – N 19 (12). – S. 292–296. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-292-296>
4. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Farmats. zh. – 2019. – № 1. – S. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
5. Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka: nastanova STN MOZ Ukrainy 424.0:2015. – Kyiv: Moryon, 2015. – 315 s.
6. Shevina V. L., Khokhlenkova N. V., Borshchevska M. I., Konovalenko V. A. Validatsiia vyrobnytstva tabletok «Uronefron» // Farmats. chasopys. – 2017. – № 4. – S. 15–21. <https://doi.org/10.11603/23120967.2017.4.8343>
7. Baranova V. V., Shevchenko A. M. Validatsiya tehnologicheskogo protsessa polucheniya geleobrazuyuschih stomatologicheskikh tabletok // Mediko-farmats. zh. Puls. – 2020. – T. 22, № 5. – S. 19–25. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-19-25>
8. Melnik G. M., Yarnykh T. G., Rukhmakova O. A. Pharmacopaine aspects of extemporaneous technology of soft medicines and technology // J. Advanced Pharm. Education and Res. – 2020. – N 10 (1). – P. 60–65. <https://japer.in/en/article/pharmacopaine-aspects-of-extemporaneous-technology-of-soft-medicines-and-suppositories>
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: Miaki likarski zasoby, vyhotovleni v aptekakh / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 2 vyd. – Kharkiv: RIREH, 2014. – S. 707–710.

Надійшла до редакції 24 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 15 березня 2021 р.

Т. Г. Ярних (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),
Г. М. Мельник (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),
О. А. Рухмакова (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ ЗВОЛОЖУЮЧОГО КРЕМУ З КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ

Ключові слова: валідація, технологія, крем, кислота гіалуронова

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні у разі серійного виготовлення ліків як на фармацевтичних підприємствах, так і в умовах аптек, приділяють все більше уваги практиці валідації технологічного процесу. Валідація є основою із ключових умов упровадження вимог належної виробничої (GMP) та аптечної (GPP) практики, виконання стандартів яких є обов'язковим для лікарських засобів у всьому світі та в Україні.

Мета роботи – валідація технологічного процесу виготовлення екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроною із метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

В основу дизайну дослідження покладено дослідження із розробки технології лікарської форми, аналіз впливу критичних точок виготовлення й оцінка їх впливу на підсумкову якість крему із урахуванням вимог GPP. Об'єктом валідації є технологічний процес виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроною. Процедура валідації виконували на 3-х дослідних серіях лікарського засобу.

З метою перевірки та оптимізації обраного технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему в умовах аптек було здійснено його валідацію. Відповідно до розрахованих кількостей компонентів досліджуваного крему, а також визначених критичних параметрів було напрацьовано три серії лікарського засобу по 100,00 г. На серіях крему було виконано оптимізацію технологічних параметрів, відпрацювання критичних параметрів за всіма запланованими стадіями виготовлення із визначенням критеріїв прийнятності та схеми валідації. Критерії прийнятності за усіма критичними параметрами було визначено під час оптимізації технології на серіях досліджуваного лікарського засобу. Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії фармацевтичної розробки за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» задля визначення схеми валідаційних робіт на серіях препарату. Під час проведення технологічного процесу було проконтрольовано критичні показники та заповнено відповідні форми.

Проведено дослідження із валідації технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему з гіалуроною кислотою в умовах аптек. Отримано документальне підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу. Комплексний аналіз розробленого технологічного процесу виготовлення дає можливість виділити контрольні критичні точки, що дають змогу мінімізувати виникнення можливих ризиків під час виготовлення досліджуваного зволожуючого крему. За результатами досліджень можна зробити висновок про те, що розроблений зволожуючий крем з гіалуроною кислотою за всіма показниками якості відповідає вимогам ДФУ, що дає змогу рекомендувати його до застосування у дерматології.

Т. Г. Ярних (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),
Г. Н. Мельник (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),
О. А. Рухмакова (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ УВЛАЖНЯЮЩОГО КРЕМА З КИСЛОТОЮ ГІАЛУРОНОВОЮ

Ключевые слова: валідація, технологія, крем, кислота гіалуронова

А Н Н О Т А Ц І Я

На сьогоднішній день при серійному виготовленні лікарств як на фармацевтичних підприємствах, так і в умовах аптек, уделяють все більше уваги практиці валідації технологічного процесу. Валідація являється основною із ключових умов впровадження вимог належної виробничої (GMP) та аптечної (GPP) практики, виконання стандартів яких є обов'язковим для лікарських засобів у всьому світі та в Україні.

Цель работы – валідація технологічного процесу виготовлення екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроною з метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виготовлення цього лікарського засобу.

В основу дизайну дослідження покладено дослідження по розробці технології лікарської форми, аналіз впливу критичних точок виробництва й оцінка їх впливу на ітогове качество крему з урахуванням вимог GPP. Об'єктом валідації являється технологічний процес виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроною. Процедура валідації виконували на 3-х серіях лікарського засобу.

С целью проверки и оптимизации технологического процесса изготовления увлажняющего крема в условиях аптек была осуществлена его валідація. Согласно рассчитанным количествам компонентов исследуемого крема, а также определенным критическим параметрам было наработано три серии лекарственного средства по 100,00 г. На сериях крема была проведена оптимизация технологических параметров, отработка критических параметров по всем запланированным стадиям изготовления с определением критериев приемности и схемы валидации. Критерии приемности по всем критическим параметрам было определено во время оптимизации технологии на сериях исследуемого лекарственного средства. Общую оценку рисков осуществлено на стадии фармацевтической разработки по процедуре «идентификация – анализ – оценка риска» для определения схемы валидационных работ на сериях препарата. Во время проведения технологического процесса было контролировано критические показатели и заполнены соответствующие формы.

елением критериев приемлемости и схемы валидации. Критерии приемлемости по всем критическими параметрами были определены при оптимизации технологии на сериях исследуемого лекарственного средства. Общая оценка рисков осуществлена на стадии фармацевтической разработки по процедуре «идентификация – анализ – оценка риска» для определения схемы валидационных работ на сериях препарата. Во время проведения технологического процесса проконтролированы критические показатели и заполнены соответствующие формы.

Проведено исследование по валидации технологического процесса изготовления увлажняющего крема с гиалуроновой кислотой в условиях аптек. Получено документальное подтверждение эффективного воспроизведения изготовления этого лекарственного средства. Анализ разработанного технологического процесса дает возможность выделить контрольные критические точки, позволяющие минимизировать возникновение возможных рисков при изготовлении исследуемого увлажняющего крема. По результатам проведенных исследований можно сделать вывод о том, что разработанный увлажняющий крем с гиалуроновой кислотой по всем показателям качества соответствует требованиям ГФУ, что позволяет рекомендовать его к применению в дерматологии.

T. G. Yarnykh (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),

G. M. Melnik (<https://orcid.org/0000-0002-4333-2094>),

O. A. Rukhmakova (<https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

VALIDATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS OF PREPARATION HYMODING CREAM WITH HYALURONIC ACID

Key words: validation, technology, cream, hyaluronic acid

A B S T R A C T

To date, in the mass production of medicines both in pharmaceutical companies and in pharmacies, more and more attention is paid to the practice of process validation. Validation is a key condition for the implementation of Good Manufacturing (GMP) and Pharmacy (GPP) practices, the standards of which are mandatory for medicines worldwide and in Ukraine.

The aim of the work – validation of the technological process of preparation extemporaneous hymoding cream with hyaluronic acid in order to obtain documentary evidence of effective reproduction of the preparation of this medicine.

The study design is based on research on the development of dosage form technology, analysis of the impact of critical manufacturing points and evaluation of their impact on the final quality of the cream, taking into account the requirements of GPP. The object of validation is the technological process of preparation hymoding cream with hyaluronic acid. The validation procedure was performed on 3 experimental batches of the medicine.

In order to check and optimize the selected technological process of preparation hymoding cream in pharmacies, its validation was carried out. According to the calculated quantities of the components of the studied cream, as well as the identified critical parameters, three batches of the medicine of 100.00 g were developed. On the series of cream, the optimization of technological parameters, testing of critical parameters for all planned stages of production with the definition of eligibility criteria and validation scheme was carried out. Acceptance criteria for all critical parameters were determined during the optimization of technology on batches of the studied medicine. The general risk assessment was carried out at the stage of pharmaceutical development according to the procedure «identification – analysis – risk assessment» to determine the scheme of validation work on batches of the medicine. During the technological process, critical indicators were checked and appropriate forms were filled out.

A study on the validation of the technological process of preparation hymoding cream with hyaluronic acid in pharmacies was performed. Documentary evidence of effective reproduction of the manufacture of this medicine has been obtained. A comprehensive analysis of the developed manufacturing process makes it possible to identify critical control points that minimize the occurrence of possible risks in the manufacture of the investigated medicine. According to the results of the research, it can be concluded that the developed cream with hyaluronic acid meets the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine in all quality indicators, which allows to recommend it for use in dermatology.

Електронна адреса для листування з авторами: rukhmakovaolga@gmail.com

(Рухмакова О. А.)