

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

(повна назва випускової кафедри)

## **КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему:

Кваліфікаційні дослідження миючої машини скляних флаконів

для стерильних форм

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МГХФ-23

Кузуб Т. Ф.

Науковий керівник д. техн. н., доц. Іщенко О. В.

Рецензент к. хім. н., доц. Кузьміна Г. І.

Київ 2024 рік

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри ПФ**

д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“27” листопада 2024 року

## ЗАВДАННЯ

### НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Кузуб Тетяні Федорівні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи «Кваліфікаційні дослідження миючої машини скляних флаконів для стерильних форм»

Науковий керівник роботи Іщенко Олена Володимирівна д. техн. н.,  
затверджені

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

наказом вищого навчального закладу від «03» вересня 2024 р. № 188-уч.

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аналіз наукової, науково-практичної, статистично-аналітичної, медичної й фармацевтичної літератури з використанням структурного, логічного, графічного, системного аналізу.

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати) охарактеризувати основне обладнання для виробництва лікарських засобів; розглянути основні типи машин для миття флаконів; описати регуляторні вимоги кваліфікації фармацевтичного обладнання; дослідити основні принципи кваліфікації обладнання на фармацевтичному підприємстві.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

## 5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Іщенко О. В. д.т.н, доцент		
Розділ 2	Іщенко О. В. д.т.н, доцент		
Розділ 3	Іщенко О. В. д.т.н, доцент		
Висновок	Іщенко О. В. д.т.н, доцент		

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	
2	Розділ 1. Огляд літератури щодо кваліфікації обладнання для фармацевтичного виробництва	24.09.2024- 07.10.2024	
3	Розділ 2. Дослідження напрямів фармації, що використовують штучний інтелект	08.10.2024 – 15.10.2024	
4	Розділ 3. Розробка GMP концепції технології виробництва стерильних лікарських засобів	16.10.24- 30.10.24	
5	Висновки	31.10.24- 04.11.2024	
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 – 19.11.2024	
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.24- 21.11.24	
8	Подача кваліфікаційної роботи (проєкту) для рецензування (за 12 днів дозахисту)	21.11.2024- 22.11.2024	
9	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 - 25.11.2024	
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	

З завданням ознайомлений:

Студент

\_\_\_\_\_ Тетяна КУЗУБ

Науковий керівник роботи

\_\_\_\_\_ Олена ІЩЕНКО

## АНОТАЦІЯ

**Кузуб Т. Ф. Кваліфікаційні дослідження мийної машини скляних флаконів для стерильних форм. – Рукопис.**

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено дослідженню ефективності підготовки скляних флаконів на автоматичній мийній машині в рамках кваліфікаційних випробувань з метою підтвердження, що обладнання функціонує відповідно до специфікацій виробника і вимог належної виробничої практики. На етапі SAT-приймання проведено аналіз документації, параметрів систем комунікації та вузлів контролю машини для миття та підготовки флаконів. Ефективність процедури миття оцінювали шляхом проведення досліджень на відсутність розчинних речовин натрію хлориду, лугів, рибофлавіну. За результатами випробувань було визначено процедуру миття, що складається з семи стадій. Отримані результати свідчили, що цикли миття системи, які склалися з ультразвукового очищення, промивання водою очищеною та остаточного промивання водою для ін'єкцій, були достатніми для підготовки контейнерів для стерильних лікарських засобів.

*Ключові слова: фармацевтичні контейнери, мийна машина, приймальні випробування (SAT), кваліфікаційні дослідження, належна виробнича практика, стерильні лікарські засоби.*

## ABSTRACT

**Kuzub T. F. Qualification studies of a glass vial washing machine for sterile forms. - Manuscript.**

Qualification work on the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2023.

The qualification work is devoted to the study of the effectiveness of the preparation of glass vials on an automatic washing machine within the framework of qualification tests in order to confirm that the equipment functions in accordance with the manufacturer's specifications and the requirements of good manufacturing practice. At the SAT-acceptance stage, an analysis of the documentation, parameters of communication systems and control units of the machine for washing and preparing vials was carried out. The effectiveness of the washing procedure was assessed by conducting studies for the absence of soluble substances of sodium chloride, alkalis, riboflavin. According to the test results, a washing procedure was determined, consisting of seven stages. The results showed that the system's washing cycles, which consisted of ultrasonic cleaning, purified water rinsing, and a final rinse with water for injection, were sufficient for the preparation of sterile drug containers.

*Key words: pharmaceutical containers, washing machine, acceptance testing (SAT), qualification studies, good manufacturing practices, sterile drug products.*

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТХ – анатомно-терапевтично-хімічний;  
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;  
ВКЯ – відділ контролю якості;  
ГАМК – гамма-аміномасляна кислота;  
ДФУ – Державна Фармакопея України;  
ІІ – інструкція з пакування;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ПВС – протокол виготовлення серії;  
ППС – протокол пакування серії;  
НД – нормативна документація;  
СОП – стандартна операційна процедура;  
ТІ – технологічна інструкція;  
УФ – ультрафіолетовий;  
CAS – Chemical Abstracts Service;  
ISO – International Organization for Standardization;  
FAT – Factory Acceptance Test;  
FDI – Food and Drug Administration;  
GMP – Good manufacturing practice;  
HVAC – Heating, Ventilation, Air Conditioning;  
MHRA – Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency;  
RABS – Restricted Access Barrier System;  
RTU – Ready-To-Use;  
SAT – Site Acceptance Test;  
URS – User Requirement Specification;  
WFI – Water for Injection.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО КВАЛІФІКАЦІЇ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА.....	12
1.1. Обладнання для виробництва лікарських засобів.....	12
1.2. Типи машин для миття флаконів.....	18
1.3. Регуляторні вимоги кваліфікації фармацевтичного обладнання.....	25
1.4. Основні принципи кваліфікації обладнання на фармацевтичному підприємстві.....	33
1.5. Вимоги до контейнерів для стерильних лікарських засобів.....	41
1.6. Види забруднення контейнерів.....	48
Висновки до розділу 1.....	54
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ НАПРЯМІВ ФАРМАЦІЇ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ.....	56
2.1. URS мийної машини для флаконів.....	56
2.2. Процедура мийки контейнерів та кришок.....	63
2.3. Аналіз ризиків.....	71
2.4. Дослідження ефективності роботи машини для миття флаконів.....	72
2.5. Результати SAT-приймання.....	76
Висновки до розділу 2.....	81
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	82
3.1. Приміщення та класи чистоти.....	82
3.2. Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів.....	86
3.3. Вимоги до технологічного обладнання.....	94
3.4. Технологічна схема.....	98
3.5. Опис технологічного процесу.....	99
3.6. Контроль виробництва.....	107
3.7. Валідація технологічного процесу.....	110

Висновки до розділу 3 .....	116
ВИСНОВКИ.....	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	119
ДОДАТОК.....	126



## ВСТУП

**Актуальність теми дослідження.** Інноваційні розробки в галузі лікарських препаратів використовують асептичне виробництво для досягнення безпеки та високої якості парентеральних продуктів та біопрепаратів [1]. Процес наповнення флаконів в асептичних умовах є одним із способів отримання стерильних лікарських форм, який передбачає складну та узгоджену взаємодію між кваліфікованим персоналом, лікарським засобом, допоміжними компонентами, «чистим приміщенням», контейнерами та спеціалізованим обладнанням [9].

Фармацевтична промисловість, для якої принципи GMP є обов'язковими, також поступово впроваджує ощадливе виробництво, що в умовах сучасної економіки України націлене, як ніколи, на скороченні експлуатаційних витрат при забезпеченні відповідної якості лікарських засобів [24].

Контейнери, що надходять від постачальників, навіть виготовлені відповідно до високих стандартів якості, можуть бути забруднені різними частинками, які необхідно видалити перед їх наповненням, тому контейнери, призначені для стерильних препаратів, обробляються відповідно до матеріалу, з якого виготовлений контейнер, і типу продукту, який виробляють.

В обладнанні для очищення скляних контейнерів використовують різні технології миття із застосуванням спеціалізованого обладнання, яке дозволяє досягати певного ступеня очищення. Використання автоматизованих установок забезпечує відповідність необхідним умовам, потребує мінімум часу та допомагає досягти ефективних результатів.

В українській фаховій літературі публікацій, що висвітлюють методологію проведення заходів з кваліфікації фармацевтичного обладнання, існує незначна кількість. Це пояснюється відносною новизною відповідної нормативної бази, відсутністю необхідного досвіду проведення таких робіт, а також необов'язковістю до останнього часу вимог щодо кваліфікації обладнання. Дослідженням підходів до кваліфікації фармацевтичного та лабораторного

обладнання займалися А. В.Бурсаков, О. І. Гризодуб, В. О. Лебединець, Н. М. Люліна, М. М. Нестерчук, С. В. Сур та інші науковці. Але фактично основна інформація щодо кваліфікації обладнання міститься лише у документах регуляторного чи довідкового характеру і недостатньо висвітлює необхідні аспекти, що зумовлює актуальність теми дослідження.

**Мета дослідження.** Мета полягає в обґрунтуванні сучасних підходів очищення скляних контейнерів для стерильних форм при кваліфікації миючої машини.

**Завдання дослідження:** охарактеризувати основне обладнання для виробництва лікарських засобів; розглянути основні типи машин для миття флаконів; описати регуляторні вимоги кваліфікації фармацевтичного обладнання; дослідити основні принципи кваліфікації обладнання на фармацевтичному підприємстві; викласти основні вимоги до контейнерів для стерильних лікарських форм; з'ясувати види забруднення контейнерів; дослідити напрями фармації, що використовують штучний інтелект, а саме: URS мийної машини для флаконів; процедуру мийки, обробки та зберігання контейнерів та кришок; результати SAT-приймання; оцінку продуктивності мийної машини для флаконів та розробку параметрів дослідження; дослідження очищення від механічних часток; дослідження зниження рівня ендотоксинів; очищення від часток і хімічних речовин; рибофлавіновий тест як моделювання «найгіршого» випадку в рамках валідації процесу очищення; розробити GMP концепцію технології виробництва стерильних лікарських форм, у рамках якої викласти вимоги до класів чистих приміщень, технологічного обладнання, розробити технологічну схему, скласти алгоритм контролю готового продукту, охарактеризувати етапи валідації технологічного процесу.

**Об'єкт дослідження:** миюча машина скляних флаконів для стерильних лікарських форм.

**Предмет дослідження:** кваліфікаційні дослідження миючої машини скляних флаконів для стерильних форм.

**Методи дослідження.** Дослідження передбачало проведення SAT на автоматизованій лінії миття фармацевтичних контейнерів. Методика включала перевірку на відсутність забруднювачів на поверхні та в середині флаконів після циклу миття. Для забруднювачі розміщувались на тестових флаконах, а після циклу миття визначалась кількість забруднень у промитих флаконах. У такий спосіб по кількості зменшення забруднюючих речовин оцінювалась продуктивність машини. Було проведено тести на відсутність хімічних речовин з натрію хлоридом, лугом та рибовлафіном.

**Практична цінність** результатів полягає в розробці GMP концепції технології виробництва стерильних лікарських форм.

**Елементи наукової новизни.** Проведено кваліфікаційні дослідження миючої машини скляних флаконів для стерильних форм.

**Апробація роботи.** Результати кваліфікаційної роботи апробовано на I Міжнародні науково-практичні конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» 16 травня 2024 року, м. Харків та опубліковано тези доповіді: «Сучасні підходи очищення скляних контейнерів для стерильних форм при кваліфікації машини».

#### **Публікації:**

Салій О. О., Кузуб Т. Ф., Кузьміна Г. І. Сучасні підходи очищення скляних контейнерів для стерильних форм при кваліфікації машини. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: зб. наук. матер. I Міжнародної наук.-практ. конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 травня 2024 року. Харків: Вид-во НФаУ, 2024. С. 228-231.

Подана до публікації стаття «Кваліфікація дослідження на стадії SAT приймання машини для миття та підготовки фармацевтичних контейнерів» у журнал «Технології та інжиніринг» № 4 (22), 2024.

**Структура та обсяг роботи.** Кваліфікаційна роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 61 найменування та одного додатка. Робота викладена на 144 сторінках друкованого тексту, містить 14 таблиць, 26 рисунків.

# РОЗДІЛ 1

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО КВАЛІФІКАЦІЇ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

### 1.1. Обладнання для виробництва лікарських засобів

Виробництво стерильних лікарських засобів (ЛЗ) має здійснюватися за методиками, чітко викладеними у технологічних регламентах та виробничих інструкціях, з урахуванням принципів та правил належної виробничої практики, що необхідно для отримання готової продукції необхідної якості відповідно до реєстраційної та ліцензійної документації.

У створенні умов, що запобігають можливості мікробного обсіменіння ін'єкційного розчину, важливу роль відіграє обладнання, що реалізує технологічні процеси. Це визначає низку вимог до конструкції, вибору форм, матеріалів та покриттів деталей технологічного обладнання [4].

Виробниче обладнання не повинно негативно впливати на якість продукції. Частина або поверхні обладнання, що контактують з продукцією, повинні бути виготовлені з матеріалів, які не вступають з нею в реакцію, не мають абсорбційних властивостей і не виділяють будь-які речовини в такій мірі, щоб це могло вплинути на якість продукції [3].

Одним із шляхів вирішення цих завдань є застосування сучасних автоматичних ліній ампулювання (наповнення) ін'єкційних препаратів. Такі потоково-автоматичні лінії мають очевидні переваги перед обладнанням, призначеним для виконання лише однієї операції. Використання автоматичних ліній дозволяє практично повністю виключити фізичну працю людини шляхом застосування приладів, автоматів та машин, об'єднаних автоматичним засобом транспортування предметів праці та автоматизації виробничого процесу.

Передача вихідної сировини та матеріалів усередину та назовні виробничих зон є одним із найбільш серйозних джерел контамінації. Тому конструкції передавальних пристроїв можуть варіювати від пристроїв з

одинарними або подвійними дверима до повністю герметизованих систем із зоною стерилізації їх (тунель для стерилізації).

Ізолятори можуть бути введені в роботу лише після відповідної валідації. Валідація повинна враховувати всі критичні фактори ізолюючої технології (наприклад, якість повітря всередині та зовні ізолятора, технології передачі та цілісність ізолятора).

Пристрій для технології продування-наповнення-герметизація – обладнання спеціальної конструкції, в якому протягом одного безперервного технологічного циклу з термопластичного грануляту формуються контейнери, наповнюються і потім герметизуються, все в межах одного автоматичного комплексу. Таке обладнання, що використовується при асептичному виробництві та має зону типу А з ефективним потоком повітря, може бути встановлене в навколишньому середовищі, принаймні типу С, причому повинна бути застосована оболонка, що відповідає зонам типів А/В.

Устаткування для технології продувка-наповнення-герметизація, що використовується у виробництві продуктів, що підлягають стерилізації на завершальній стадії, має встановлюватися в навколишньому середовищі, принаймні типу D.

Враховуючи специфіку цієї технології, слід приділяти особливу увагу:

- конструкції та кваліфікації обладнання;
- валідації та відтворюваності процесів «очищення на місці» та «стерилізація на місці»;
- навколишньому середовищу, в якому встановлено обладнання;
- кваліфікації та навчання операторів;
- чистоті технологічного одягу операторів.

При виробництві стерильних лікарських засобів не допускається виробляти різні лікарські засоби одночасно або послідовно в одному приміщенні, за винятком тих випадків, коли не існує ризику перехресної

контамінації, а також змішування та переплутування різних видів вихідної сировини, напівпродуктів, матеріалів, проміжної та готової продукції.

Контроль у процесі виробництва, який здійснюється у виробничих приміщеннях, не повинен негативно впливати на технологічний процес та якість продукції.

На всіх стадіях технологічного процесу, включаючи стадії, що передують стерилізації, необхідно здійснювати заходи, що зводять до мінімуму мікробну контамінацію.

Інтервали часу між початком приготування розчинів та їх стерилізацією або стерилізуючою фільтрацією повинні бути мінімальними і мати обмеження (ліміти часу), встановлені в процесі валідації.

Препарати, що містять живі мікроорганізми, забороняється виробляти та фасувати у приміщеннях, призначених для виробництва інших лікарських засобів.

Джерела води, обладнання для обробки води та оброблену воду необхідно регулярно контролювати на хімічну та мікробіологічну контамінацію, а також, у разі потреби, на контамінацію ендотоксинами, щоб гарантувати відповідність якості води вимогам нормативно-технічної документації.

Будь-який газ, який контактує в ході технологічного процесу з розчинами або іншою проміжною продукцією, повинен пройти стерилізуючу фільтрацію.

Матеріали, яким властиво утворення волокон з їх можливим виділенням у навколишнє середовище, як правило, не повинні застосовуватись у чистих приміщеннях, а при веденні технологічного процесу в асептичних умовах їх використання повністю забороняється.

Після стадій (операцій) остаточного очищення первинного пакування та обладнання при подальшому веденні технологічного процесу вони повинні використовуватись таким чином, щоб не відбувалася їхня повторна контамінація.

Ефективність будь-яких нових методик, заміни обладнання та способів ведення технологічного процесу має бути підтверджена під час валідації, яку необхідно регулярно повторювати згідно з розробленими графіками.

Кожне підприємство-виробник має мати незалежну службу контролю якості та контрольну (випробувальну) лабораторію, штат та оснащення якої дозволяють проводити всі необхідні випробування. Така лабораторія має бути відокремлена від виробничих приміщень та інших лабораторій (біологічної, мікробіологічної тощо).

Під час технологічного процесу виробництва ін'єкційних розчинів обов'язково проводять проміжний контроль якості, тобто після кожної технологічної стадії (операції) проводиться відбракування ампул, флаконів, гнучких контейнерів тощо, які не відповідають певним вимогам. Так, після розчинення (ізотонізації, стабілізації тощо) лікарської речовини, контролюється якісний та кількісний склад, рН розчину, щільність; після операції наповнення – перевіряється вибірково обсяг наповнення флаконів тощо.

Сировина, матеріали, напівпродукти, що надходять на виробництво, а також виготовлена проміжна або готова продукція відразу ж після надходження або закінчення технологічного процесу до прийняття рішення про можливість їх використання повинні знаходитися в карантині. Готова продукція не допускається до реалізації доти, доки її якість не буде визнана задовільною.

Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування зазвичай контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супутні домішки, об'єм, що витягається, стерильність, пірогени, аномальна токсичність, механічні включення, кількісне визначення діючих речовин, антимікробних консервантів, органічних розчинників.

Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування у вигляді в'язких рідин додатково контролюють густину.

Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування у формі суспензій додатково контролюють розмір частинок, однорідність вмісту (у разі однодозових суспензій), стійкість суспензій.

У порошках для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій додатково контролюють час розчинення, втрата в масі при висушуванні, однорідність вмісту або однорідність маси.

На сучасних фармацевтичних підприємствах застосовують лінії виробництва рідини для наповнення флаконів (рис. 1.1), які включають вертикальну ультразвукову мийну машину, сушильну машину для стерилізації, машину для наповнення та закупорювання, машину для закупорювання [2].



Рисунок 1.1 – Лінія виробництва рідини для наповнення флаконів

Такі лінії можуть працювати як разом, так і незалежно. Вони можуть виконувати наступні функції:

- ультразвукового миття,
- сушіння та стерилізації,
- наповнення та закупорювання.

Ультразвукова машина для миття флаконів (рис. 1.2) використовується для очищення внутрішньої та зовнішньої сторони лікарських флаконів та інших циліндричних пляшок. Вона має безперервну подачу флаконів стрічковим конвеєром, безперервну систему обертання, флакони утримуються унікальним алмазним затискачем.

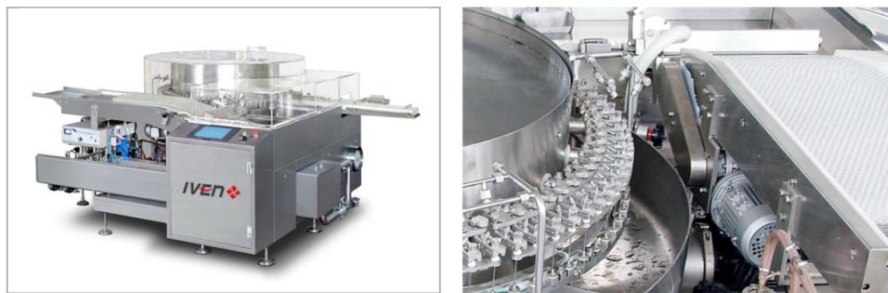


Рисунок 1.2 – Ультразвукова машина для миття флаконів



Процедура миття розподіляється між сьома мийними станціями наступним чином:

Станції №1 і №2 - внутрішнє та зовнішнє обприскування циркулюючою водою.

Станція №3 - внутрішня продувка асептичним стисненим повітрям.

Станція №4 - за допомогою WFI очищує внутрішню частину флаконів. У цій станції є чотири форсунки, які промивають флакон зовні.

Станція №5 - внутрішня продувка асептичним стисненим повітрям.

Станція №6 - внутрішнє обприскування WFI.

Станція №7 - подвійне продування стисненим асептичне повітрям внутрішньої частини флакона.

На стадії наповнення та закупорювання використовується машина для наповнення контейнерів асептичною рідиною - це наповнювач флаконів нового типу, розроблений шляхом дослідження фармацевтичної продукції на основі різних видів передових технологій шляхом їх інтеграції.



Рисунок 1.3 – Машина для наповнення контейнерів

Машина для укупорки (рис.1.4) підходить для процедури запечатування флакона алюмінієвим ковпачком. Це машина безперервного типу, з одним високошвидкісним укупорковим диском, має пристрій для вакуумного поглинання алюмінієвого брухту.



Рисунок 1.4 – Машина для закупорки

Лінія для виробництва ЛЗ у флаконах представляє собою комплексне рішення, безперервну роботу, починаючи від миття, стерилізації та сушіння, наповнення до закупорювання. Весь виробничий процес передбачає операцію очищення, що захищає продукцію від забруднення, відповідає стандарту виробництва GMP [2].

Оскільки вітчизняні фармацевтичні компанії на сьогодні стикаються зі енергетичною кризою, то одним із шляхів вирішення проблеми є істотне зменшення енергоємності виробництва за рахунок застосування новітніх технологій і обладнання та механізмів стимулювання збереження енергії [27]. Отже, обладнання повинно бути енергоощадливим і відповідати вимогам GMP.

## **1.2. Типи машин для миття флаконів**

У виробничій практиці будь-яка тара підлягає обов'язковому миттю перед розливом в неї препарату. Наявність пилу, хвороботворних мікроорганізмів та інших забруднень може суттєво вплинути на якість лікарського засобу, звівши нанівець його ефективність. Правильна підготовка ємностей до фасування забезпечує безпеку препаратів і збереження їх протягом передбаченого терміну придатності [3].

Контейнери для лікарських засобів обов'язково піддають зовнішньому і внутрішньому миттю. Зовнішнє миття частіше здійснюють методом душування або поєднують із внутрішнім миттям. Для внутрішнього миття використовують такі методи: шприцевий, вакуумні (турбовакуумний вихровий, пароконденсаційний), вібраційний, термічний, ультразвуковий (віброультра звуковий, контактнo-ультра звуковий).

Достатньо поширеним у вітчизняній промисловості є вакуумний спосіб миття. Касету з контейнерами поміщують у герметично закритий апарат таким чином, щоб капіляри після наповнення апарата водою були занурені у воду, потім в ньому створюють і різко скидають вакуум. При створенні вакууму повітря з ємності відсмоктується і пухирцями проходить через водяний шар. У момент скидання вакууму вода з силою спрямовується усередину, омиваючи

внутрішню поверхню, потім при повторному створенні вакууму вода із завислими в ній механічними домішками, які раніше находились на скляних стінках, відсмоктується і зливається із апарата.

Цикл повторюється 3–5 разів, до тримання промивних вод з мінімальною кількістю механічних часток. Такий спосіб миття малоефективний і не може забезпечити необхідної чистоти контейнерів, головним чином, через повільну евакуацію води.

Останнім часом процес вакуумного миття був значно удосконалений – введено ступінчасте вакуумування, що дало змогу домогтися більш повного видалення води із флаконів, процес інтенсифіковано за рахунок більш різкого скидання вакууму, операції управління апаратом автоматизовані.

Існують більш ефективні різновидності вакуумного способу миття: турбовакуумний, вихровий і параконденсаційний.

На підприємствах все частіше знаходить застосування параконденсаційний метод миття. Суть цього способу полягає в тому, що касету поміщують в герметичний апарат, потім із апарата і контейнерів паром видавлюють повітря і апарат наповнюють гарячою водою (температура 80–90°C). Далі пара, що знаходиться в середині, конденсується, в результаті чого ємності майже повністю заповнюються турбулентним потоком води. Під впливом виникаючого вакууму вода скипає і миттєво викидається. Такий цикл повторюється декілька разів, до отримання достатньої чистоти.

Для миття ампул великої місткості можна застосовувати шприцевий спосіб миття. Суть методу полягає в тому, що в ампулу, орієнтовану капіляром донизу, вводять порожню голку (шприц), через котру під тиском подають воду. Турбулентний струмінь води із шприца відмиває внутрішню поверхню ампули і видаляється через зазор між шприцом і отвором капіляра. Продуктивність цього методу невелика [4].

Залежно від обсягу та типу забруднення стадія підготовки до розливу може включати операції дезінфекції, замочування, ополіскування, миття, сушіння та стерилізації тари.

Для миття застосовують сучасне спеціалізоване обладнання. Використання автоматизованих установок дозволяє забезпечити відповідність необхідним умовам, витратити мінімум часу та отримати найефективніший результат.

В обладнанні для очищення скляних контейнерів використовуються різні технології миття, які дозволяють досягати певного ступеня очищення.

*Миття та ополіскування з використанням дезінфікуючих розчинів.* Дана мийна технологія актуальна для обробки нової тари, яка потребує очищення після транспортування та зберігання, а також використаних ємностей. Залежно від моделі обладнання може включати ділянки промивання проточною, очищеною або дистильованою водою, а також зони безпосередньо миття спеціальними засобами. У ряді випадків виробничий процес вимагає, щоб тара надійшла в зону розливу сухою, тому машини нерідко доповнюються модулями сушіння. Технологія є однією з найбільш затребуваних, але застосовується лише при використанні контейнерів, що мають незначний рівень забруднення (пил тощо) і гладку поверхню.

*Миття із застосуванням пристроїв йоржування.* Механічна очистка внутрішніх поверхонь спеціальним механізмом забезпечує високий результат при роботі з сильно забрудненими контейнерами. У автоматах карусельного типу тара встановлюється наприкінці йоржа, який обертається, видаляючи залишки забруднень. Для досягнення найкращого результату в сучасних моделях передбачено функцію попереднього замочування в розчині (як правило, лужному або гірчичному). При такому способі ефективно видаляються складні забруднення, у тому числі з шорстких поверхонь. Незважаючи на високу ефективність, даний метод має суттєвий недолік: хоч би яким був пристрій йоржа, він не може охопити 100% поверхні тари. Саме тому дане обладнання застосовується при роботі з ємностями стандартної форми, без опуклих та увігнутих елементів, ребристостей та інших нерівностей, які формують важкодоступні зони.

*Миття з використанням ультразвуку.* Одна з найпрогресивніших технологій очищення контейнерів. Внаслідок акустичного впливу високочастотних ультразвукових хвиль у миючій рідині створюються умови кавітації. Мікробульбашки газу, що утворилися, інтенсивно лопаються, активно перемішуючи розчин, що призводить до вимивання будь-яких складних забруднень з поверхні виробу, таких як жири, масла, нагар, накип, солі, іржа, опади твердих металів [5]. Ключовою перевагою даного методу є рівномірність обробки всіх ділянок поверхні тари незалежно від особливостей форми. Процес очищення та дезінфекції здійснюються без застосування органічних розчинників. Кожній робочій позиції відповідає певний етап очищення – подача циркуляційної води, зовнішнє та внутрішнє ополіскування, розпилення стисненого повітря для очищення від вологи тощо. Для максимальної економії ресурсів застосовується система фільтрації використаної води.

На машинах з використанням ультразвуку впроваджено ряд сучасних технологій.

*Система попередньої візуальної інспекції контейнерів та відбраковки* застосовується для виявлення можливих дефектів (уламки скла розміром до 0,5 мм, волокна менше 50 мкм, тріщини, забруднення) та автоматичного вилучення некондиційних флаконів з виробничої лінії.

*Технологія завантаження контейнерів в один ряд з паралельним вприскуванням води* під час переміщення підвищує потужність лінії до 100 одиниць тари в хвилину (збільшення загальної ефективності на 67%).

*Технологія контролю тиску у трубопроводі промивки/сушіння* зі зворотнім зв'язком допомагає вирішити проблему відслідковування вірогідності закупорювання промивочних голок машини для мийки завдяки розміщенню всередині трубопроводу датчика тиску, який здійснює моніторинг відхилення швидкості потоку зі зворотнім зв'язком на систему управління. Ця технологія знижує ризик неповної та неякісної мийки через технічні причини. Також застосовуються технології: автоматичного дренажу системи, контролю часу промивання та сушіння, контролю температури циркуляційної води,

швидкісного завантаження флаконів великих розмірів, балансування тиску повітря всередині камери тощо.

Після миття контейнери досить швидко, щоб уникнути вторинного забруднення, передаються на сушіння або стерилізацію.

Сушіння проводиться у спеціальних сушильних шафах при температурі 120–130°C протягом 15–20 хвилин. Якщо необхідна стерилізація, то обидві операції об'єднуються і контейнери витримують в сухоповітряному стерилізаторі при 180°C протягом 60 хвилин.

Стерилізатор встановлюють між двома відділеннями таким чином, щоб завантаження вимитих контейнерів проводилось у відділенні для мийки, а вивантаження висушених або простерилізованих – у відділенні наповнення розчином (у приміщенні першого класу чистоти).

Цей метод сушіння має ряд недоліків: у повітрі стерилізатора міститься велика кількість частинок у вигляді пилу і окалини, що виділяється нагрівальними елементами; температура в різних зонах камери неоднакова; у стерилізатор постійно попадає нестерильне повітря.

Останнім часом на великих фармацевтичних підприємствах використовуються тунельні сушарки, у яких касети переміщуються по транспортеру при нагріванні інфрачервоними променями у сушильній частині до 170 °C, а в стерилізуючій – до 300°C [4].

Більш ефективно для стерилізації застосовувати нові види стерилізаторів з ламінарним потоком нагрітого стерильного повітря.

Як упаковка для парентеральних ліків усе ширше застосовуються полімери медичного призначення (поліетилен, полівінілхлоридний пластикат, фторопласт, поліпропілен і т. д.). Їх переваги полягають насамперед у легкості, міцності, світлопроникності, широкій можливості використання для упаковок одноразового призначення.

Серед великого числа полімерів, які використовуються, лише деякі витримують термічну стерилізацію без зміни своїх фізико-механічних

властивостей. Ця обставина значною мірою стримує розповсюдження полімерів як матеріалів для упакування ін'єкційних розчинів.

Основні вимоги до упаковок з полімерів:

- безпека для здоров'я;
- достатня механічна міцність;
- можливість стерилізації в автоклаві;
- сумісність з лікарськими і допоміжними речовинами;
- зручність конструкції упаковок;
- непроникність для мікрофлори;
- постійність властивостей при температурних коливаннях у процесі зберігання;
- забезпечення стабільності і задовільна якість препаратів під час зберігання протягом двох років [4].

Усі сучасні мийні машини для миття відповідають стандарту GMP та виробляються з матеріалів, стійких до корозії та впливів агресивних рідин.

Лінії для розливу (рис.1.5) мають бути передбачені проєктом у середовищі «чистих приміщень» із локальними зонами класу А у навколишньому приміщенні класу В. Альтернативою є тільки використання ізоляторів [6].



Рисунок 1.5 – Типова лінія для асептичного наповнення у флакони (мийна машина, стерилізаційний тунель, машина для наповнення, блок укупорювання пробками та блок закатки ковпачками).

Спеціальні концепції дизайну та системи контролю для асептичного наповнення мають забезпечувати повний захист продукту, особливо такого, що не містить консервантів, від мікробіологічного забруднення (рис. 1.6). Під час

виробництва продуктів без консервантів необхідно суворо контролювати асептичні умови.

Для забезпечення машини для наповнення флаконів і ампул стерильними та апірогенними контейнерами, готовими до використання (RTU), обладнують ділянки з підготовки стерильних контейнерів для потреб виробництва. Стерильна фармацевтична упаковка, така як ампули та флакони, також може бути закуплена у відомих кваліфікованих постачальників уже в підготовленому вигляді для асептичного наповнення.



Рисунок 1.6 – Комбінована лінія для асептичного наповнення (комбіноване наповнення флаконів, картриджів та шприців).

Виробництво може передбачати наступні опції:

- асептичне фасування стерильних контейнерів після мийки, стерилізації та депірогенізації контейнерів у тунелі;
- фасування в умовах подачі повітря класу чистоти А після мийки та депірогенізації певного ступеня (методом фізичного видалення) з подальшими сушінням (у тунелі стерилізації та депірогенізації), стерилізацією та депірогенізацією певного ступеня етиленоксидом (ЕТО). В такому випадку сумарний ефект депірогенізації скляних контейнерів складається із депірогенізації в процесі ополіскування водою для ін'єкцій та депірогенізації в стерилізаторі ЕТО.

Використання стерильної упаковки може дозволити знизити капітальні інвестиції та зменшити площу «чистих приміщень» асептичного виробництва. В оптимізованому варіанті відсутні мийна машина та стерилізаційний тунель. Таке рішення має на меті знизити капітальні інвестиції та зменшити площу



асептичного виробництва. Для роботи на оптимізованій лінії використовують уже підготовлені флакони. Для лотків є два варіанти позиціонування флаконів: догори горловиною та донизу горловиною. Відповідно механізм розтарювання в асептичних умовах є складнішим у разі розміщення донизу горловиною, що вимагає перевертання перед наповненням. Таку саму операцію може виконати оператор, але потрібно використати захисний бар'єрний RABS для запобігання мікробному забрудненню флаконів. На ринку обладнання доступні комбіновані блоки наповнення, що передбачають можливість роботи зі стерильними RTU-контейнерами: флакони / переднаповнені шприци (PFS); флакони / переднаповнені шприци (PFS) / картриджі; флакони / картриджі тощо [6].

Отже, на сьогодні існують різноманітні методи та технології миття з використанням сучасного обладнання.

### **1.3. Регуляторні вимоги кваліфікації фармацевтичного обладнання**

У фармацевтичній промисловості забезпечення безпеки та ефективності лікарських засобів має першочергове значення, тому для фармацевтичного обладнання вимагаються жорсткі вимоги щодо відповідності їх функціонуванню та належній роботі багатьом нормативним актам. Стосовно ліній для миття і підготовки контейнерів для стерильних форм вирішальним кроком у досягненні цієї мети є підтримка чистих та вільних від забруднень контейнерів і закупорювальних засобів. Під поняттям кваліфікація розуміють дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати. Кваліфікація обладнання є складовою частиною робіт із валідації, які проводяться на фармацевтичному підприємстві. Кваліфікація повинна проводитися у відповідності до вимог GMP та нормативних документів:

- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби Належна виробнича практика» в Україні [14];

- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» в Європейському Союзі [19];

- Quality Management (ISO 9001:2015) [40];
- Good Automated Manufacturing Practice (GAMP 5) [54];
- Code of Federal Regulation Title 21 (FDA 21 CFR part 211 and 212) [55];
- Washer-disinfectors-general requirements, terms and definition (ISO 15883-1:2006; BS EN ISO 15883-2:2009) [56];
- Sterilization, Steam Sterilizers, Large Capacities (EN 285:2006+A2:2009) [57];
- Pressure vessels standards (97/23/EC or ASME code Sec. VIII Div. 1 or Chinese GB 150);
- Safety Requirements for Electrical Equipment (IEC 61010-1:2010) [58];
- Safety Requirements for Electrical Equipment (IEC 61010-2-040:2015) [59];
- EMC Directive (IEC 61326-1:2013) [60];
- Governing directives for affixing the CE mark – machinery directive (2006/42/EC) [61].

У рекомендаціях FDA зазначено що «Контейнери для лікарських засобів і кришки повинні бути чистими та, якщо це вказано природою препарату, стерилізованими та обробленими для видалення пірогенних властивостей, щоб переконатися, що вони придатні для використання за призначенням» [23].

Для фармацевтичних виробників придбання надійного обладнання є основою успіху. Але коли справа доходить до складного обладнання, як таблетпрес або лінії асептичного наповнення, просто придбати новітнє та найкраще недостатньо. Гарантування функціональності, ефективності та безпеки обладнання вимагає проактивного підходу, саме тут вступає в дію заводське приймально-здавальне випробування (Factory Acceptance Test FAT), яке виконує роль критичної контрольної точки перед тим, як замовлене обладнання покине цех заводу виробника.

Стандарти заводських приймальних випробувань (FAT).

Хоча заводські приймальні випробування (FAT) не регулюють жодний універсальний стандарт, кілька визнаних галузю стандартів і вказівок формують найкращі практики та забезпечують якість, безпеку та відповідність.

ISO 9001 – Системи управління якістю [20]:

Основа якості: цей комплексний стандарт встановлює основу для управління якістю в усіх аспектах діяльності організації, включаючи FATs

Основні вимоги до FATs:

- чітке документування процедур і очікувань FAT;
- контрольоване випробувальне середовище з каліброваним обладнанням;
- відстеження результатів випробувань для ретельного документування;
- коригувальні дії щодо виявлених дефектів;
- постійне вдосконалення процесів FAT.

Забезпечення стійкості до навколишнього середовища, Стандарт ІЕС60068 – Тестування навколишнього середовища [21] визначає методи випробувань для оцінки здатності обладнання витримувати різні умови навколишнього середовища, часто включені в FATs.

Загальні охоплені тести:

- перепади температури та вологості;
- стійкість до вібрації та ударів;
- корозійні атмосфери;
- вплив піску і пилу;
- інші відповідні екологічні фактори.

Приймальні випробування на місці (Site Acceptance Test, SAT) — це процес, під час якого фармацевтичне обладнання випробовується та приймається на місці замовника [19]. Мета SAT полягає в тому, щоб переконатися, що машину або систему правильно встановлено, налаштовано та готово до роботи. Перед проведенням приймально-здавальних випробувань на місці на заводі виробника спочатку виконується заводське приймальне випробування (FAT).

Приймальні випробування сайту включають такі випробування:

- візуальний огляд установки та компонентів обладнання;
- перевірка внутрішнього тиску, вентиляції та працездатності обладнання;
- тестування функціональності та блокувань обладнання, включаючи механічні та програмні компоненти;
- тестування систем дозування за можливістю;
- перевірка пристроїв безпеки, блокувань і сигналізації;
- навчання оператора для ознайомлення з роботою обладнання.

Тести SAT зосереджені на перевірці належного встановлення, функціональності та інтеграції обладнання в робоче середовище.

Кваліфікація обладнання спрямована на те, щоб підтвердити, що обладнання на фармацевтичному підприємстві працює належним чином і дозволяє одержувати якісну продукцію (заздалегідь визначений результат). Процес кваліфікації обладнання базується на принципі, що обладнання повинно бути розроблено, встановлено, обслуговуватися та адаптовано для виконання операцій, які мають бути здійснені. Обладнання є основною складовою фармацевтичної галузі, а отже, перед виконанням технологічного процесу у першочергову є кваліфікація обладнання.

Відповідно до вимог GMP, фармацевтичне підприємство повинно проводити кваліфікацію, щоб довести, що всі критичні аспекти експлуатації обладнання знаходяться під контролем. Для всього обладнання встановлюється: робочий діапазон, чутливість, допуск та точка калібрування для використання. Перекваліфікація здійснюється після аналізу ризиків, а специфікації визначаються контролем змін [15].

Такі процедури, як калібрування, очищення, профілактичне технічне обслуговування, робочі процедури та навчання операторів щодо використання обладнання, повинні бути задокументовані та зберігатися як стандартні операційні процедури (SOP).

Кваліфікація обладнання зазвичай включає наступні дії [15]:

- виходячи з конкретних видів використання обладнання, проводиться вибір інженерних мереж, конструкційних матеріалів обладнання, принципів роботи та експлуатаційних характеристик;

- відповідно до специфікацій проекту, проводиться перевірка інженерних систем і обладнання побудовано та встановлено (наприклад, побудовано за проектом із належними матеріалами, потужністю та функціями, належним чином підключено та відкалібровано).

- перевірка того, що обладнання працюють відповідно до вимог процесу в усіх очікуваних робочих діапазонах. Це має включати перевірку функцій обладнання або системи під час навантаження, порівнянню з очікуваним під час звичайного виробництва. Кваліфікація також повинна включати виконання запуску, зупинки та інших втручань, як очікується під час звичайного виробництва. Під час звичайного виробництва слід оцінити робочі діапазони, які можна утримувати стільки, скільки буде необхідно.

Процес кваліфікації обладнання не є одноетапною процедурою, а складається із декількох етапів [14]:

- кваліфікація проекту (DQ): документоване підтвердження того, що запропонований проект технічних засобів, обладнання або систем є придатним для застосування за призначенням;

- кваліфікація монтажу (IQ): документоване підтвердження того, що обладнання або системи, змонтовані чи модифіковані, відповідають затвердженому проекту, рекомендаціям виробника і/або вимогам користувача;

- кваліфікація функціонування (OQ): документоване підтвердження того, що обладнання або системи, змонтовані чи модифіковані, працюють за призначенням у межах очікуваних робочих діапазонів;

- кваліфікація експлуатаційних якостей (PQ): документоване підтвердження того, що обладнання та допоміжні системи можуть ефективно

функціонувати як єдине ціле з відтворюваними результатами на підставі затвердженої технології та специфікацій.

Відповідні етапи іноді поєднують таким чином, що валідація обладнання може бути представлена як процедура із трьох фаз (рис. 1.7):

- Фаза 1. Попередня кваліфікація.
- Фаза 2. Кваліфікація обладнання в процесі.
- Фаза 3. Кваліфікація технічного обслуговування [17].

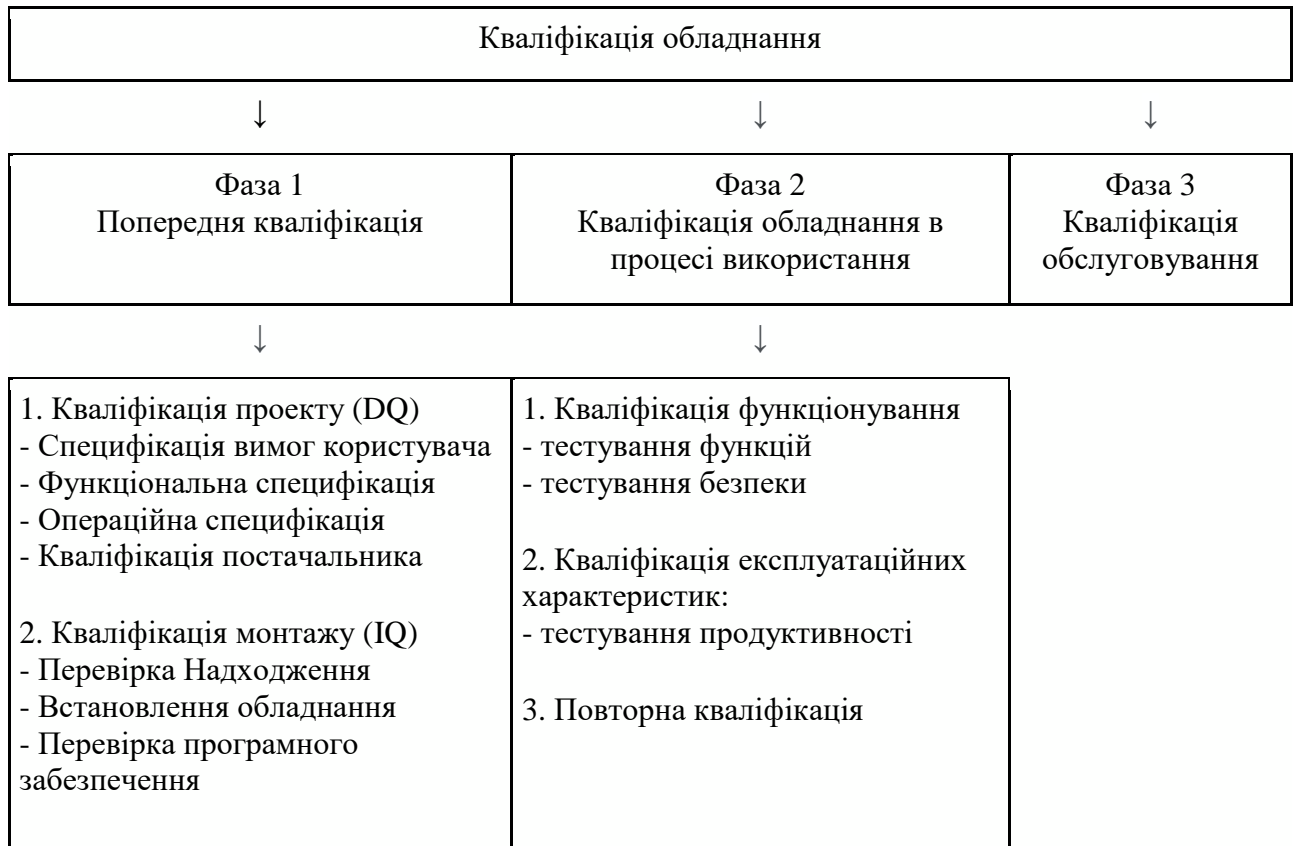


Рисунок 1.7 – Фази та етапи кваліфікації обладнання

Обладнання має бути спроектовано, сконструйовано, адаптовано, встановлено, розташовано та обслуговуватися, щоб бути сумісним з операціями, які будуть реалізовані. Проектування, локалізація обладнання та монтаж повинні мінімізувати ризик помилок, дозволяти очищення та належне обслуговування, щоб уникнути перехресного забруднення, накопичення пилу та уникнути негативного впливу на якість продукції.

Стаціонарні трубопроводи мають бути чітко ідентифіковані відповідно до чинного законодавства з позначенням вмісту речовин і, якщо необхідно,

напрямку потоку. Усі трубопроводи для подачі води та газів, а також пристрої повинні бути належним чином ідентифіковані, перевага надається використанню з'єднань або адаптерів, які не підходять для газу та небезпечних рідин.

Ваги та вимірювальні інструменти, які використовуються у виробництві та процедурах контролю якості, повинні мати робочий діапазон і необхідну точність і повинні періодично калібруватися. Вони також повинні відповідати використаним методам. Миття обладнання, очищення та сушіння повинні бути правильно підібрані, щоб не бути джерелом забруднення [16].

З цієї причини виробниче обладнання слід очищати відповідно до процедур очищення, затверджених і валідованих, якщо це необхідно. Вони не повинні становити ризику для продуктів. Частина цього обладнання, які безпосередньо контактують із продуктом, не повинні бути реакційно активними або поглинаючими, щоб не впливати на якість продукту.

Усе обладнання, яке не використовується або має дефекти, має бути вилучено з виробництва та зон контролю якості. Якщо це неможливо, необхідно правильно маркувати обладнання, щоб уникнути його використання.

Закрите обладнання слід використовувати, коли це необхідно. Коли використовується відкрите обладнання або коли воно відкрите під час роботи, необхідно вжити заходів, щоб звести до мінімуму забруднення.

Неспеціалізоване обладнання слід очищати відповідно до перевірених процедур очищення, щоб уникнути перехресного забруднення. У випадку спеціального обладнання слід використовувати перевірені процедури очищення, враховуючи відходи очисних засобів, мікробіологічне забруднення та продукти розпаду, якщо це можливо [18].

Конструкції обладнання та систем критичної підтримки слід постійно оновлювати.

Кваліфікація повинна бути завершена до проведення валідації. Кваліфікація є систематичним і логічним процесом, який починається з етапів проектування установок, обладнання та комунікацій. Залежно від функції та

експлуатації обладнання, утиліти чи системи, у певних ситуаціях необхідна лише кваліфікація монтажу та кваліфікація експлуатації, а також правильна робота обладнання, інженерних комунікацій чи систем може вважатися достатнім показником його ефективності.

Обладнання, інженерні комунікації та системи слід періодично перевіряти та калібрувати, а також проводити профілактичне технічне обслуговування. Основне обладнання, а також критичні комунікації та системи потребують встановлення, експлуатації та виконання кваліфікації. Кваліфікація повинна встановити та надати документальне підтвердження того, що обладнання було спроектовано відповідно до вимог GMP (кваліфікація проекту або DQ), було сконструйовано та встановлено відповідно до специфікацій проекту (кваліфікація монтажу або IQ), працює відповідно до запланованих специфікацій (кваліфікація функціонування або OQ) і під час роботи здатні ефективно виконувати відтворюваність, методи та специфікації, визначені в протоколі (кваліфікація експлуатаційних властивостей або PQ).

У рамках кваліфікації машини для підготовки флаконів для стерильних форм основним є тест на рибофлавін, що призначений щоб заздалегідь продемонструвати можливість очищення обладнання [23]. На 10 сторінках інформаційного листа VDMA (Німецька асоціація технологічних установок і обладнання) надано поради щодо узгодження, планування, проведення та документування флуоресцентного тесту. Інформаційний лист описує стандартизовану процедуру тесту на рибофлавін. Визначаються концентрації та обов'язкове використання загусника. Також показана альтернатива рибофлавіну як флуоресцентної речовини (уранін). Метод рекомендує уникати висихання флуоресцентного барвника.

Щоб виконати вимоги GMP щодо забезпечення якості продукції, необхідно враховувати кілька факторів, включаючи інфраструктуру, обладнання та сировину, крім того, очевидно, що весь виробничий процес повинен контролюватися до випуску кінцевого продукту. Таким чином, калібрування, перевірка та кваліфікація приладів, обладнання та інженерних



засобів, що використовуються у виробництві, і процедури контролю якості повинні виконуватися через регулярні проміжки часу.

#### **1.4. Основні принципи кваліфікації обладнання на фармацевтичному підприємстві**

Важливість та переваги кваліфікації валідації обладнання у фармацевтиці промисловості обумовлена рядом факторів [15]:

- кваліфікація обладнання зменшує витрати шляхом скорочення відхилень у технологічному процесі, відмов обладнання, браку продукції та простоїв;
- зменшення ризику невідповідності нормативним вимогам;
- високий рівень задоволеності клієнтів;
- зменшує обсяг тестувань в процесі виробництва та контролю кінцевого продукту;
- покращується обізнаність співробітників з обладнанням;
- полегшується обслуговування обладнання;
- забезпечується більш швидкий і надійний запуск нового обладнання;
- документацію з кваліфікації можна використовувати як юридичний доказ відповідності вимогам GMP на випадок зовнішньої перевірки.

##### **1.4.1. Кваліфікація проекту (DQ)**

Кваліфікація проекту полягає в документально підтверджених доказах того, що якість розглядається та створюється з моменту проекту обладнання та залежить від того, чи система чи обладнання вже існує чи є новим.

Для установок, систем або існуючого обладнання проводиться безпосередньо кваліфікація установки, яка передбачає аналіз специфікації проекту порівняно з реальними умовами для кожного обладнання [16].

Для установок, систем або нового обладнання проводиться кваліфікація проекту. Концепція кваліфікації проекту набуває більшого висвітлення, коли йдеться про установки. Перед будівництвом слід переконатися в

життєздатності проекту щодо того, що буде вироблятися, відповідно до правил GMP. Також можлива реалізація кваліфікації проекту, коли мова йде про пов'язану систему з будь-якою інженерією (водопостачання, кондиціонер, стиснене повітря). Проект має бути перевірено в деталях, оцінюючи життєздатність концепції утиліти в порівнянні з умовами встановлення та поточним правилами GMP. Що стосується обладнання, для якого виконується кваліфікація проекту, дуже часто цей етап розглядається в рамках кваліфікації встановлення. Обидві варіанти цілком можливі.

*Рекомендації до кваліфікації проекту.* встановлення система або обладнання є можливими та важливими для реалізації кваліфікації проектування. Деякі важливі рекомендації можуть включати [17]:

- для нових територій важливо заздалегідь спланувати, який процес буде проводитися, які інженерні комунікації будуть проводитися, яке обладнання буде закуповуватися;

- у новій зоні повинні бути визначені матеріали виробництва, які будуть використовуватися, умови освітлення, точки енергетичного живлення та інші відповідні комунікації;

- для системи, яка складається з окремої одиниці або комплексу обладнання, повинна бути попередньо проаналізована область, де вона буде встановлена.

- слід підготувати описові матеріали та перевірити їхню застосовність у рамках концепції монтажу.

*Критерії прийнятності для кваліфікації проекту.* Для прийняття кваліфікації проекту слід враховувати:

- проект за своєю концепцією має відповідати принципам GMP.
- вся карта проекту повинна бути офіційно затверджена перевіряючими, щоб під час виконання робіт вже була повна впевненість у концепції проекту.
- запис про кожну запитану модифікацію має бути доступним в архіві кваліфікації проекту.

#### **1.4.2. Кваліфікація монтажу (IQ)**

Кваліфікація монтажу – це процедура тестування, щоб переконатися, що параметри монтажу відповідають параметрам, визначеним виробником. Повинен існувати окремий протокол для кожного обладнання або критичного компонента системи. Після затвердження ці протоколи є довідковим матеріалом для майбутнього використання. Під час кваліфікації монтажу перевіряються фізичні умови встановлення обладнання, використовуючи тестові документи в протоколі. Документ використовується для характеристики встановлення системи та для перевірки того, що компоненти системи працюють відповідно до еталонної специфікації [14].

*Рекомендації до кваліфікації монтажу:*

- протокол кваліфікації монтажу повинен містити опис обладнання/системи, яка підлягає кваліфікації, дотримуючись рекомендацій виробника, які також показують належне підключення до комунікацій, підтвердження того, що будівельний матеріал є належним (для випадків контакту поверхні з продуктом).

- список системних приладів, якщо це можливо: перелічуються прилади як критичні або некритичні. Критичними вважаються ті, чия робота впливає на роботу системи або параметри якості. Некритичними – ті, що подані у списку лише з інформаційною метою та позначені як «не потребують калібрування». За потреби включають: номер, який можна відстежити, виробника, місцезнаходження та опис кожного приладу.

- усі встановлені критичні прилади (точність і прецизійність як допуск процесу) в обладнанні чи системі, що підлягають попередній кваліфікації, повинні бути відкалібровані відповідно до сертифікатів калібрування, належним чином поданих і актуальних;

- обладнання та системи повинні мати відповідні елементи керування, перелік частин і запасних компонентів, якщо це необхідно та застосовно, як критичний аналіз у відповідній зоні з обслуговуванням;

- необхідно перевірити вимоги користувача (UR);

- усі фізичні деталі установки та обслуговування повинні відповідати та відповідати меті використання.

- розмірні креслення, технічні специфікації та посібники з експлуатації призначені для документування встановлення та розміщення кожного компонента, завжди повинні бути доступними та оновлюватися на момент кваліфікації встановлення;

- використовувані мастила, повинні відповідати специфікаціям виробника та не впливати негативно на якість продукту.

- повідомляється про відхилення кваліфікації (необхідно, для створення звіту про невідповідність та для постійного вдосконалення. Задokumentовують будь-яку розбіжність або зміну, помічену під час виконання кваліфікації монтажу. Включають усунення невідповідності та/ або будь-яка критична точка, яка потребує додаткових зусиль для вирішення, коли всі питання були задовільно вирішені або якщо існує розроблений і затверджений план дій, який гарантує їх вирішення, задokumentовують, що система готова до кваліфікації функціонування.

- правил GMP необхідно дотримуватися з точністю, щоб учасники кваліфікації були належним чином підготовлені в рамках визначених концепцій для цієї роботи.

*Критерії прийнятності для кваліфікації монтажу.* Для прийняття кваліфікації монтажу слід враховувати наступне:

- усі відповідні документи кваліфікації установки повинні бути заповнені та затверджені. І супровідна документація повинна характеризувати все обладнання або систему, як передбачено;

- обладнання або система повинні бути належним чином ідентифіковані, збігаючись із встановленими компонентами;

- усі рекомендації щодо кваліфікації монтажу повинні бути виконані;

- записи та звіти повинні збігатися з конкретними даними.

### **1.4.3. Кваліфікація функціонування (OQ)**

Після калібрування та кваліфікації монтажу необхідно визначити, чи працює обладнання або система в межах робочих параметрів. Для цього повинні бути реалізовані динамічні аналізи з апаратом у «функції». Кваліфікація функціонування оцінює кожну функцію або систему обладнання, щоб переконатися, що необхідні роботи будуть реалізовані, коли обладнання належним чином налаштовано та працює в межах рекомендованих робочих меж і запланованих специфікацій.

Рекомендації до кваліфікації операції включають наступне:

- експлуатаційна специфікація виробника має бути доступною та детальною;
- необхідно дотримуватися операційних процедур очищення та обслуговування кожного обладнання;
- повинні бути доступні у змісті протоколу кваліфікації функціонування робочі тести системи, контрольні сигнали тривоги та демонстрація ефективності кожного робочого компонента (усі прилади, перемикачі та сигнали тривоги обладнання перевірятимуться на функціональність разом під час кваліфікації функціонування);
- список приладів, необхідних для кваліфікації функціонування, має бути попередньо звірений, належним чином поданим і актуальним;
- необхідно повідомляти про відхилення кваліфікації: документують будь-яку розбіжність або зміну, помічену під час виконання кваліфікації функціонування. Включають вирішення невідповідності та/або будь-яку критичну точку, яка вимагає більше зусиль для вирішення. Коли всі питання були задовільно вирішені або якщо існує розроблений і затверджений план дій, який гарантує їх вирішення, задокументовують, що система готова до кваліфікації експлуатаційних властивостей.

*Критерії прийнятності для кваліфікації функціонування:*

- всі відповідні документи кваліфікації функціонування (моніторинг та функціональне випробування системи) мають бути заповнені та затверджені.

Кваліфікація функціонування документально підтверджує, що обладнання здатне працювати в межах заданих параметрів;

- усі критичні точки повинні бути встановлені та доступні для нормального використання;

- усі рекомендації щодо кваліфікації функціонування повинні бути виконані;

- записи та звіти повинні збігатися з конкретними даними.

#### **1.4.4. Кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ)**

Кваліфікація експлуатаційних властивостей – це процедура випробувань, які оцінюють ефективність обладнання, процес та/або корисні функції. Під час цієї фази проводяться випробування та перевірки, щоб перевірити, чи система працює та здатна виконувати вимоги виробництва фармацевтичних продуктів відповідно до вимог GMP.

Затвердження кваліфікації експлуатаційних властивостей гарантує, що система відповідає вимогам і дійсно забезпечує виробництва продукції належної якості.

Під час кваліфікації експлуатаційних властивостей вибираються зразки для перевірки якості продукції, виробленої системою, у різних точках вибірки. Усі зразки повинні бути відібрані в затверджених контейнерах і належним чином марковані. Слід обробляти, зберігати та аналізувати зразки в належних умовах відповідно до спеціальних процедур. Зразки та аналізи слід виконувати відповідно до затвердженого протоколу.

Коли розпочинається кваліфікаційна перевірка, специфікації процесу вже визначені та оцінені як дієві за кваліфікацією монтажу, кваліфікацією функціонування, а обладнання та установки вважаються прийнятними на основі кваліфікації проектування, кваліфікації монтажу та кваліфікації функціонування.

Виконання кваліфікації експлуатаційних властивостей визначає, що система повинна виконувати критичні параметри процесу та демонструє з різними навантаженнями, що робочі діапазони прийнятні. Крім того, калібрування

приладу, очищення, профілактичне технічне обслуговування, спеціальні процедури та навчання відповідального оператора за допомогою обладнання мають бути задокументовані та є довідковими на момент кваліфікації.

*Рекомендації до кваліфікації експлуатаційних властивостей передбачають:*

- оцінка роботи системи пов'язана з якістю тієї продукції, що виробляється (проміжної продукції), і якістю кінцевого продукту.

- перевіряють, чи змінні параметри в межах процесу (визначені в кваліфікації функціонування) справді забезпечують певну якість продукту.

- зразки збираються (як визначено планом вибірки) для перевірки якості виробленого продукту системою в різних точках відбору проб. Усі зразки повинні бути зібрані в дозволені контейнери та належним чином марковані, їх слід обробляти, зберігати та аналізувати відповідно до спеціальних процедур;

- узагальнення зібраних даних та агрегування отриманих даних в лабораторії, проводиться із складанням відповідних додатків. Включають сертифікат аналізу всіх зразків до відповідних додатків, якщо це можливо;

- зразки аналізуються фізико-хімічним та/або мікробіологічним згідно з інструкцією протоколу.

- необхідно повідомляти про відхилення кваліфікації експлуатаційних властивостей: задокументовують будь-яку розбіжність або зміну, помічену під час кваліфікації. Включають вирішення цих питань та/або будь-який інший пункт, який потребує особливої уваги.

- кваліфікація експлуатаційних властивостей містить доступні дані прийнятних критеріїв, визначених виробником продукту, які можна використовувати як основу для процесу валідації виробництва конкретного продукту [14].

*Критерії прийнятності для кваліфікації виконання:*

- усі відповідні документи щодо кваліфікації експлуатаційних властивостей (відбір зразків і випробування) мають бути заповнені та

затверджені. Кваліфікація експлуатаційних властивостей має показати, що обладнання здатне виробляти продукт певної якості;

- необхідно виконати всі рекомендації щодо кваліфікації експлуатаційних властивостей.

- записи та звіти повинні збігатися з конкретними даними;

- усі прилади, що використовуються під час кваліфікації, повинні бути відкалібровані та мати сертифікат калібрування та дату повторного калібрування [14].

Кваліфікацію не слід вважати одноразовою процедурою. Після схвалення звіту про кваліфікацію має бути продовжена програма моніторингу, яка має ґрунтуватися на періодичному перегляді. Підтримка кваліфікаційного статусу має бути описана у відповідних документах компанії, як-от керівництво з якості або валідаційний мастер-план. Необхідно підготувати та заархівувати кваліфікаційні звіти, що містять результати та висновки.

#### **1.4.5. Кваліфікація технічного обслуговування (MQ)**

Кваліфікація технічного обслуговування розглядає та перевіряє прийнятність засобів контролю технічного обслуговування для підтвердження цілісності обладнання/системи. Технічне обслуговування вимагає задокументованого періодичного огляду процесів і системи/обладнання. Це періодичний процес, який гарантує, що обладнання не впливає на безпеку, якість і міцність, ідентичність виробленого продукту через його забруднення або структуру. Процес кваліфікації технічного обслуговування включає перевірку планового та необхідного обслуговування та ремонту обладнання.

Документація, яка перевіряється під час кваліфікації технічного обслуговування [17]:

- записи зовнішніх послуг;

- деталі договорів на технічне обслуговування;

- список авторизованих сервісних інженерів.

#### **1.4.6. Повторна кваліфікація (рекваліфікація)**



Процес повторної кваліфікації стосується процедури повторної кваліфікації, який проводиться у фармацевтичній промисловості через періодичні проміжки часу, і він є обов'язковим, особливо коли підприємство внесло будь-які зміни у формули, процедури, виробничі системи, упаковку та допоміжні системи, наприклад систему електро-, тепло або водопостачання, Незначні зміни в продукті, обладнанні або технологічному процесі можуть значною мірою вплинути на якість продукту, тому проведення перевірки стає необхідним навіть після незначної зміни.

Повторна кваліфікація поділяється на два різновиди:

- періодична/запланована повторна кваліфікація;
- повторна кваліфікація після змін/модифікацій.

Нижче наведено зміни, після яких необхідна повторна кваліфікація [17]:

- зміна сировини;
- зміна виробничого процесу;
- зміна обладнання/системи;
- зміна допоміжних систем;
- зміна пакувальних матеріалів;

Повторна кваліфікація є складовою повторної валідації (ревалідації), яку проводить фармацевтичне підприємство [14].

### **1.5. Вимоги до контейнерів для стерильних лікарських засобів**

Завданням кожного фармацевтичного підприємства є приготування в оптимальних умовах високоякісних фармацевтичних препаратів та надійна доставка їх до споживача. При цьому поряд з вимогами до виробництва стерильної продукції високі вимоги також повинні пред'являтися до контейнерів та пакувальних засобів для ін'єкційних препаратів.

Ін'єкційні лікарські форми заводського виробництва випускаються в контейнерах зі скла (ампулах, флаконах), пластмасових упаковках з полімерних матеріалів (флаконах, шприц-ампулах, гнучких контейнерах).

Контейнери для ін'єкційних лікарських форм поділяють на дві групи:

- одноразові, що містять певну кількість препарату, призначену для одноразової ін'єкції;
- багатодозові, що забезпечують можливість багаторазового відбору з контейнера певної кількості препарату, що міститься в ньому, без порушення стерильності.

До одноразових контейнерів відносять шприц-ампулу. Це тубики з полімерних матеріалів з ін'єкційною голкою, захищеною ковпачком. Прикладом багатодозових контейнерів є флакони ємністю 10, 50, 100, 250, 500 мл, виготовлені зі скла або полімерних матеріалів. стебла). У фармацевтичній промисловості найбільш поширені ампули місткістю 1, 2, 3, 5 і 10 мл; 20 і 50 мл – характерні для ветеринарії. У нашій країні випускаються ампули для шприцевого і вакуумного наповнення.

До одноразових контейнерів також відносять шприц-тубик. Це тубики з полімерних матеріалів з ін'єкційною голкою, захищеною ковпачком. Вони мають, як правило, спеціальне призначення і в різних країнах різну назву – цитола, майола, ампіна та ін.

Перспективними контейнерами для інфузійних розчинів є гнучкі контейнери з полівінілхлориду (ПВХ).

Скляні ємкості для ін'єкційних розчинів виготовляють з медичного скла, яке представляє собою розчин (сплав) силікатів оксидів металів і деяких солей. Змінюючи склад компонентів та їх співвідношення, можливо отримати скло із заданими властивостями.

Ампули та флакони виготовляють зі скла НС-1 та НС-3. Скло типу НС-2 використовують для виготовлення флаконів ємністю 100, 250 та 450 мл. Зважаючи на те що скло є ламким та має велику тонажність, а склянки потребують закупорки гумовими пробками, до складу яких входить значна кількість силікатів, кальцію карбонат, теурам, сірка, що негативно впливають на якість розчинів, ведеться пошук більш прогресивних матеріалів, напр., полімерних, які не є крихкими (ламкими), хімічно інертні та нейтральні до агресивних середовищ (лугів, кислот, окиснювачів, відновлювачів). Крім того,

полімерні матеріали дають можливість виготовляти упаковку складних конфігурацій, а їх еластичність дозволяє створювати принципово нові конструкції пакувальних засобів різної місткості (від 50 до 1000 мл). Використання полімерних упаковок дозволяє отримувати стерильні ЛП у безперервному автоматизованому комплексі (за асептичних умов, протягом одного технологічного циклу), а саме: формування первинної упаковки із термопластичного гранулята, дозування розчину, герметизація упаковки, нанесення необхідного маркування.

Найбільш перспективними для використання тарозакупорювальних засобів стерильних розчинів є: поліетилен низького, середнього та високого тиску, поліпропілен, полістирол, фторопласт, полікарбонат та їх комбінації, а також поліетилен та полівінілхлорид. Полімерна упаковка може мати форму туби, флакона, пакета, шприц-туби.

Залежно від якісного і кількісного вмісту добавок, а також від набутих властивостей розрізняють 2 класи і декілька марок скла, що використовується у виробництві ампул.

Із 1996 року в Україні виробляються ампули зі скла медичної марки УСП-1 (ТУ У 480945-002), що за водостійкістю відповідає класу 1/121. В ампулах не допускається внутрішня залишкова напруга, яка створює питому різницю ходу променів більше 8-1 млн, чужорідні вclusions, сколки, забруднення, що не відмиваються, і скляний пил. Ампули УСП-1 повинні бути термічно стійкими і витримувати перепад температур не менше 130 °С; хімічно стійкими – зміна рН води після обробки ампул у стерилізаторі не повинна перевищувати 0,8 [3].

Допускається виготовляти ампули з інших марок медичного скла, що не погіршують якість продукції. До першого класу відносять марки скла НС-3, НС-1, до другого – НС-2, АБ-1.

Виробництво ампул здійснюється на склозаводах зі скляних трубок (склодроту) вищенаведених класів і марок скла. Всі типи ампул виготовляють із склодроту на роторних склоформульних автоматах або напівавтоматах.

Недоліком такого способу виготовлення ампул є утворення внутрішньої напруги, коли відбувається перерозподіл довжини зв'язків між молекулами у складі скла, що може призвести до механічного руйнування виробу або появи мікротріщин при несприятливих чинниках (висока температура, різка зміна температур, вібрація і т. д.), тому після виготовлення здійснюють зняття залишкової напруги за допомогою відпалювання ампул у спеціальних печах. Процес відпалювання полягає в нагріванні ампул або флаконів до температури, близької до температури розм'якшення скла, витримці їх при цій температурі протягом 7-10 хвилин і поступовому охолодженню.

Американською фірмою «Корнінг-глас» розроблено новий метод виготовлення ампул без проміжного використання дроту. Процес формування скловиробів на цих машинах відбувається струминно-видувним методом, який забезпечує високий ступінь рівномірності розподілу скломаси у стінках готових виробів.

До скла висуваються наступні вимоги:

- прозорість – для візуального й оптичного контролю на
- відсутність механічних включень;
- безбарвність – дозволяє виявляти, окрім механічних включень, зміну кольору розчину;
- легкоплавкість – необхідна для якісного запаювання ампул при порівняно невисокій температурі, щоб уникнути нагрівання розчину;
- термічна стійкість – здатність скляних виробів не руйнуватись при різких коливаннях температури;
- хімічна стійкість, що гарантує збереження лікарських речовин та інших компонентів препарату, показує здатність скла до вилужування.
- механічна міцність – для витримування навантажень при обробці ампул у процесі виробництва, транспортування і зберігання. Ця вимога повинна поєднуватися з необхідною крихкістю для легкого розкриття капіляра ампул [3].

Підготовка контейнерів до наповнення включає наступні операції:

- покриття капілярів,

- визначення якості ампул,
- миття,
- сушка і (або) стерилізація.

Якість скла і контейнерів оцінюють за наступними параметрами:

- водостійкість;
- лугостійкість;
- залишкова напруга;
- термічна стійкість;
- хімічна стійкість;
- світлозахисні властивості (для скла СНС-1);
- візуальний контроль;
- радіальне биття стебла ампул відносно корпусу;
- відхилення від округлості;
- для ампул вакуумного наповнення проводять визначення глибини розрідження з метою точного наповнення ампул за допомогою вакууму;
- легкоплавкість.

Після визначення якості ампули та флакони піддають зовнішньому і внутрішньому миттю. Зовнішнє миття частіше здійснюють методом душування або поєднують із внутрішнім миттям. Контейнери великої ємності в касети набирають вручну, дрібні (1, 2, 3, 4 и 5 мл) — на автоматах [3].

Вимоги до матеріалів споживчої тари і закупорювальних засобів:

- Матеріали споживчої тари, що використовуються у виробництві лікарських препаратів, повинні забезпечувати захист від впливу несприятливих умов зовнішнього середовища — світла, води, пари, газу, дії високих або низьких температур, мікроорганізмів — і оберігати від механічної дії.

- Для виготовлення споживчої тари і закупорювальних засобів (ампули, флакони, банки, ковпачки, пробки і т.д.) мають застосовуватися матеріали, які не впливають на стабільність і фармакотерапевтичні властивості закупорених лікарських засобів.

- Усі матеріали споживчої тари повинні відповідати спеціально розробленим і затвердженим на підприємстві стандартам або інструкціям і надходити від постачальників в упакованому вигляді, що забезпечує їх збереження і запобігає можливості вторинного забруднення протягом усього терміну зберігання.

- При переміщенні підготовлених матеріалів споживчої тари з одного приміщення в інше мають бути передбачені спеціальні пристрої, пристосування або контейнери, що виключають можливість їх вторинного забруднення або змішування.

- Матеріали споживчої тари і закупорювальних засобів повинні перевірятися на відсутність механічних включень. При виробництві препаратів крові, що не стерилізуються в контейнерах, слід проводити контроль матеріалів на стерильність.

Контейнери необхідно зберігати і транспортувати лише в пакуванні, передбаченому НТД.

На складах тару, закупорювальні засоби і пакувальні матеріали необхідно розміщати за найменуваннями, матеріалами, кольором, розміром та іншими ознаками. На стелажах повинні бути трафарети для обліку їх реалізації. Тримати їх слід у сухих провітрюваних приміщеннях, захищаючи від впливу атмосферних опадів, прямих сонячних променів і механічної дії. Передбачено зберігання полімерної тари, закупорювальних засобів і пакувальних матеріалів на відстані не менше 1 м від опалювальних приладів.

Сирість у приміщеннях призводить до втрачання блиску поверхні, утворення цвілі та появи інших дефектів. Шкідлива дія підвищеної температури прискорює процеси старіння полімерів. Крім того, у приміщеннях із підвищеною температурою вироби з пластифікованих полімерів можуть злипатися, а при зниженій температурі вони стають крихкими і легко ламаються.

Зберігання на світлі призводить до зміни забарвлення. Рекомендується зберігати такі вироби в приміщеннях з температурою 10-15 °С і відносною

вологістю 55-70 %. У приміщеннях не повинно бути відкритого вогню, парів летких речовин, електроприладів, а вимикачі дозволяються в протипожежному виконанні.

Вироби зі скла, незважаючи на високу хімічну стійкість, при тривалому зберіганні у вологих умовах можуть піддаватися змінам унаслідок вилужування окислів, що призводить до появи матових плям.

Гідролітична стійкість скляних контейнерів для фармацевтичного застосування виражається стабільністю до вивільнення розчинних мінеральних речовин у воду за певних умов контакту внутрішньої поверхні контейнера або порошкоподібного скла з водою. Відповідно до гідролітичної стійкості скляні контейнери класифікуються так:

- контейнери зі скла класу I — виготовлені з нейтрального скла й мають високу гідролітичну стійкість внаслідок складу самого скла; придатні для всіх препаратів, призначених як для парентерального, такі для непарентерального застосування;

- контейнери зі скла класу II — виготовлені зазвичай із силікатного скла й мають високу гідролітичну стійкість внаслідок відповідної обробки внутрішньої поверхні; придатні для кислих і нейтральних водних препаратів, призначених як для парентерального, так і для непарентерального застосування;

- контейнери зі скла класу III — виготовлені зазвичай із силікатного скла і мають помірну гідролітичну стійкість; здебільшого придатні для неводних препаратів для парентерального застосування, для порошків для парентерального застосування, а також для прекапатів для непарентерального застосування.

Контейнер вибирають так, щоб скло не виділяло речовини в кількостях, що можуть вплинути на стабільність препарату або становити ризик токсичності.

Препарати для парентерального застосування зазвичай випускають у контейнерах із безбарвного скла, однак для субстанцій, чутливих до світла,

може бути використане забарвлене скло. Для інших фармацевтичних препаратів можна використовувати як безбарвне, так і забарвлене скло.

Рекомендується, щоб скляні контейнери для рідких препаратів і порошків для парентерального застосування дозволяли візуально контролювати вміст. Внутрішня поверхня скляних контейнерів може бути спеціально оброблена для поліпшення гідролітичної стійкості.

### **1.6. Види забруднення контейнерів**

Контамінація, забруднення (*contamination*) — небажане внесення домішок хімічної чи мікробіологічної природи або чужорідних речовин у (на) вихідну сировину, проміжну продукцію, готову продукцію чи АФІ під час технологічного процесу, відбору проб, пакування або перепакування, зберігання і транспортування [14].

Перехресна контамінація; перехресне забруднення (*cross-contamination*) — контамінація (забруднення) сировини, матеріалу або продукції іншою сировиною, іншим матеріалом або іншою продукцією.

Щоб знизити ймовірність проблем, пов'язаних із забрудненням, важливо розуміти причини забруднення. Їх можна згрупувати в три основні сегменти:

- Біологічні (наприклад, від грибків, вірусів або бактерій);
- Хімічні речовини (наприклад, від вологи або пари);
- Фізичні (пошкодження захисних контейнерів призводить до їх забруднення фізичними об'єктами, такими як уламки або металева стружка).

Незалежно від типу забруднення, в ліки і / або його упаковку потрапляє чужорідне тіло. Навіть не шкідлива речовина псує партію фармацевтичних препаратів; робить її небезпечною [12].

Звичайні забруднювачі у фармацевтичних препаратах включають натуральні та синтетичні волокна, силікон, пластмаси, гуму, частинки металу, паперу та продукти корозії, частки скла та лусочки шкіри, частинки вугілля, мийні засоби, мастила, Teflon<sup>®</sup> та графіт. Забруднення також може бути результатом виробництва продукту; наприклад, обвуглені продукти, мийні



засоби та мастильні масла. Корозія металу, частинки графіту та каучуку є ознаками несправності бака, фільтра чи обладнання. Також виявляють забруднення з навколишнього середовища, такі як волокна та клітини шкіри. Найпоширенішими забруднювачами є целюлозні (бавовняні та паперові) волокна, синтетичні волокна, силікон, пластмаси, гума, частинки металу та скла, лусочки розшарування флаконів, лусочки шкіри та частинки вугілля [26].

Волокна є поширеним забруднювачем. Зазвичай волокна ідентифікують лише за допомогою мікроскопії в поляризованому світлі, але іноді проводять хімічну ідентифікацію та дослідження морфології волокон. Найчастіше у фармацевтиці зустрічаються паперові, бавовняні, безбарвні поліефірні волокна. Ці волокна пов'язані з серветками для чистих приміщень та одягом. Іноді в одному зразку виявляються різні волокна, і це вказує на більш серйозну проблему забруднення. Деякі типові волокна-забруднювачі наведено на рис. 1.8.



Рисунок 1.8 – Приклади паперових, бавовняних і поліефірних волокон, які є забруднювачами

Скло є ще одним забруднювачем, який часто спостерігається під час перевірки якості. Скляні частинки можуть утворюватися внаслідок розлому горловини або отвору флакона, від зовнішніх джерел, таких як інші флакони, скляний посуд та освітлення, а також через розшарування внутрішньої поверхні флакона. Завдяки своїй щільності частинки скла швидко опускаються на дно флакона при заповненні. Пластівці розшарування скла надзвичайно тонкі, їх можна не помітити під час візуального огляду. Якщо присутня велика кількість, спостерігається ефект «мерехтіння» в розчині. «Мерехтіння» найкраще спостерігати за допомогою оптоволоконного джерела світла. Пластівці

розшарування не опускаються на дно флакона. Розшарування скла зазвичай відбувається, коли високоокислий, сильно основний розчин або розчин хлориду натрію зберігається в контейнері неправильного типу.

Частинки скла мають відмінну морфологію, і їх можна ідентифікувати за допомогою мікроскопічного аналізу. На рисунку 1.9 зображено кілька скляних частинок на полікарбонатному мембранному фільтрі. Частинки скла блискучі і мають характерний раковиноподібний злам. При дослідженні поляризованим світлом скло є ізотропним. Вимірювання показника заломлення та елементний аналіз можна використовувати для визначення типу скла та порівняння його з підозрілими джерелами. Елементи літію та бору присутні в деяких типах скла, і ці легкі елементи не можуть бути виявлені за допомогою детекторів; якщо необхідно виявлення цих елементів, частинки можна проаналізувати за допомогою вторинної іонної мас-спектрометрії [26].

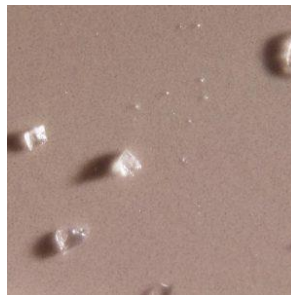


Рисунок 1.9 – Приклад забруднення скляними частками

Пластівці розшарування скла з'являються на мембрані фільтра (рис. 1.10). Використання правильного освітлення має вирішальне значення. Через їхню надзвичайну тонкість пластівці не можна було б спостерігати на мембранному фільтрі за допомогою косоного або бічного світла; їх видно лише за допомогою епіскопічного освітлення або верхнього світла.

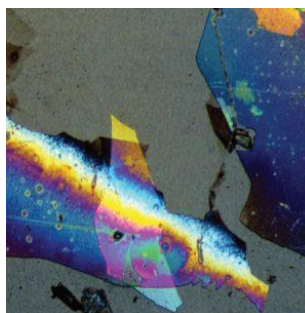


Рисунок 1.10 – Приклад забруднення пластівцями розшарування скла

Якщо виявлені пластівці розшарування скла, внутрішню частину контейнера для зразка слід дослідити під мікроскопом. Початки розшарування спостерігаються у вигляді невеликих ямчастих ділянок, що нагадують кола та пухирці на внутрішній скляній поверхні. Внутрішня частина флакона, яка демонструє серйозний випадок розшарування, представлена на рисунку 1.11.

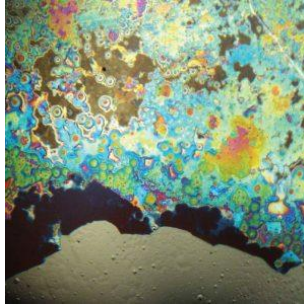


Рисунок 1.11 – Внутрішня частина флакона з розшаруванням

Найсильніше розшарування, як правило, відбувається в нижній частині флакона і зменшується далі вгору по стінках флакона. На рисунку 1.12 видно лінію заповнення флакона.

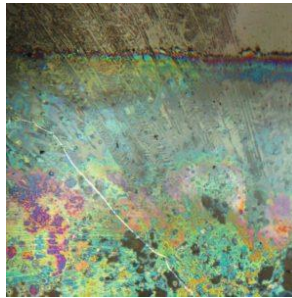


Рисунок 1.12 – Лінія заповнення флакона з розшаруванням

Силікон використовується як мастило для гумових пробок і плунжерів, він дуже легко «відшаровується» і потрапляє в флакон і продукт. Силікон може взаємодіяти з білковими препаратами або активними інгредієнтами, утворюючи частки або залишки. Термічна деградація силікону може статися, якщо виріб обробляти в автоклаві. Силіконове масло можна спостерігати в рідких продуктах у вигляді крапель олії. Іноді це відбувається у вигляді дрібних крапель, які надають розчину туманного вигляду. Після фільтрації продукту силіконова олія виглядає як «очищені» ділянки на фільтрі, які можна спостерігати за допомогою прохідного світла. Розкладений силікон або силікон, який взаємодіє з білком або активним інгредієнтом, утворює напівтвердий

залишок частинок, який у розчині виглядає як волокнисті частинки. Тягучі частинки силікону, як вони виглядають на мембрані, показані на рис. 1.13. Дуже важливо використовувати правильний тип освітлення (в даному випадку епіосвітлення), оскільки цей тип залишків часто не видно при прохідному або косому освітленні [26].

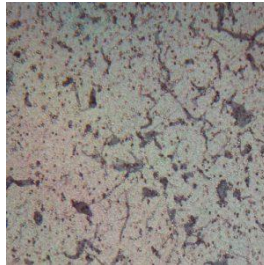


Рисунок 1.13 – Приклад забруднення силіконом

Силіконове масло можна відновити з фільтрів із жирними або очищеними зонами шляхом екстрагування невеликої частини фільтра нонаном. Невеликі кількості залишків силікону можна підготувати для аналізу за допомогою спеціальних методів реплікації.

Частинки та залишки миючих засобів можуть залишатися на контейнерах в результаті обробки, іноді вони спостерігаються на флаконах перед наповненням. На рис 1.14 показано залишок миючого засобу із незаповненого флакона.

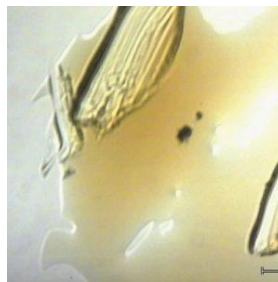


Рисунок 1.14 – Забруднення флакона залишками мийних засобів

Іноді флакон може містити темні механічні включення. Оптичне дослідження вказує на те, що дефект або частинка фактично вбудована в скло або повністю міститься в стінці флакона. На рис. 1.15 показано чорний матеріал, вбудований у скло флакона. Матеріал ідентифікували як гематит (оксид заліза або іржа) за допомогою мікроскопії комбінаційного розсіювання.

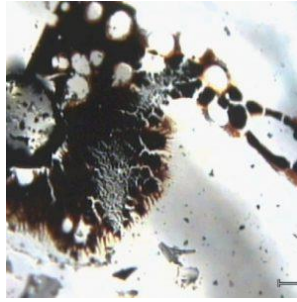


Рисунок 1.15 – Флакони з механічними включеннями

Оскільки забруднення може відбутися в будь-якій точці ланцюга поставок, фармацевтичним організаціям важливо контролювати усі стадії виробництва, щоб запобігти контамінації.

На фармацевтичних підприємствах в основному стадія фасування є автоматизованою. Дозуючий пристрій обирається залежно від фізико-хімічних властивостей ЛП, що дозуються, об'єму та виду тари. Вибір упаковки та первинної тари проводиться індивідуально в кожному конкретному випадку і залежить від властивостей інгредієнтів, які входять до складу ЛП. Найважливішою вимогою щодо пакування та вибору пакувальних матеріалів є належний захист від дії зовнішніх факторів (вологи, кисню повітря, мікробного забруднення), властивостей складових ЛП.

Фасування рідких стерильних та асептично виготовлених ліків здійснюється в скляні ампули, флакони або герметичні полімерні контейнери різної ємкості. Використання полімерних упаковок дозволяє досягти належного захисту як самої упаковки, так і розчину від мікробного забруднення, збереження стерильності та апірогенності в процесі виготовлення та зберігання.

Оптичне дослідження за допомогою стереомікроскопа та поляризаційного світлового мікроскопа дозволяє аналітику охарактеризувати забруднюючу речовину [26]. Аналітичні методи, оптимізовані для аналізу малих частинок, такі як мікроспектрометрія, мікроспектрометрія комбінаційного розсіювання спектрофотометрія дозволяють хімічно ідентифікувати частинки, які занадто малі для звичайного хімічного аналізу. Результати оптичного дослідження в поєднанні з хімічними даними зазвичай дозволяють виробнику визначити джерело забруднення контейнерів.

## Висновки до розділу 1

Виробництво стерильних лікарських засобів (ЛЗ) має здійснюватися за методиками, чітко викладеними у технологічних регламентах та виробничих інструкціях, з урахуванням принципів та правил належної виробничої практики, що необхідно для отримання готової продукції необхідної якості відповідно до реєстраційної та ліцензійної документації.

Виробниче обладнання не повинно негативно впливати на якість продукції.

У виробничій практиці будь-яка тара підлягає обов'язковому миттю перед розливом в неї препарату. Правильна підготовка ємностей до фасування забезпечує безпеку препаратів і збереження їх протягом передбаченого терміну придатності.

Контейнери для лікарських засобів обов'язково піддають зовнішньому і внутрішньому миттю. Зовнішнє миття частіше здійснюють методом душування або поєднують із внутрішнім миттям. Для внутрішнього миття використовують шприцевий, вакуумні (турбовакуумний вихровий, пароконденсаційний), вібраційний, термічний, ультразвуковий (віброультра звуковий, контактнo-ультра звуковий) методи.

Усі сучасні мийні машини для миття відповідають стандарту GMP та виробляються з матеріалів, стійких до корозії та впливів агресивних рідин.

Під поняттям кваліфікація розуміють дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати. Кваліфікація обладнання є складовою частиною робіт із валідації, які проводяться на фармацевтичному підприємстві у відповідності до вимог GMP.

Процес кваліфікації обладнання не є одноетапною процедурою, а складається із декількох етапів: кваліфікація проекту (DQ); кваліфікація монтажу (IQ); кваліфікація функціонування (OQ); кваліфікація експлуатаційних якостей (PQ).

Завданням кожного фармацевтичного підприємства є приготування в оптимальних умовах високоякісних фармацевтичних препаратів та надійна доставка їх до споживача. При цьому поряд з вимогами до виробництва стерильної продукції високі вимоги також повинні пред'являтися до контейнерів та пакувальних засобів для ін'єкційних препаратів.

Ін'єкційні лікарські форми заводського виробництва випускаються в контейнерах зі скла (ампулах, флаконах), пластмасових упаковках з полімерних матеріалів (флаконах, шприц-ампулах, гнучких контейнерах).

Забруднення контейнерів може бути біологічного, хімічного або фізичного походження. Оскільки забруднення може відбутися в будь-якій точці ланцюга поставок, фармацевтичним організаціям важливо контролювати усі стадії виробництва, щоб запобігти контамінації продукції.

## РОЗДІЛ 2

# ДОСЛІДЖЕННЯ НАПРЯМІВ ФАРМАЦІЇ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ

### 2.1. URS мийної машини для флаконів

URS (User Requirements Specification) — специфікація вимог споживача, є документом, в якому визначено вимоги та очікування користувача кінцевого продукту.

#### *Ротаційна мийна машина. Загальний опис*

Мийна машина з автоматичним безперервним рухом підходить для миття контейнерів. Машина забезпечує видалення забруднення твердими частинками (такими як скло, волокна тощо). Машина розроблена та виготовлена відповідно до стандартів GMP.

#### *Стандартні програми*

*Базова комплектація.* Рама встановлена на ніжках, які можна регулювати по висоті для досягнення робочої поверхні 900 (+/-20) або 950 (+/- 20) мм. Висота відповідає всієї лінії конструкції.

Основна сталева конструкція виготовлена з нержавіючої сталі 304. Підконструкція з легким доступом до системи приводу та компонентів повністю відокремлена від мийної секції. Захисний кожух над очисними станціями виготовлений з полікарбонату, його легко оглядати та демонтувати.

*Подача.* Ручна подача контейнерів за допомогою конвеєрної стрічки лотків.

*Мийно-сушильний вузол.* Поворотна транспортна система захвату включає турель захвату з фланцевими тримачами захвату. Турель приводиться в дію головним приводом машини, яким керує серводвигун, а висота регулюється за допомогою кривошипа для контейнерів різної висоти.

Захвати, оснащені спеціальними пружинами, виготовлені з нержавіючої сталі 304 (або захвати з пластиковою вставкою у формі призми) забезпечують м'яке, без подряпин і безпечне переміщення контейнерів.



Після збирання контейнери перевертаються за допомогою захватів і переносяться в мийні станції отвором флакона донизу. Після миття контейнери перевертають у вертикальне положення перед вивантаженням.

Кожен колектор подається окремо через жорстку трубу або шланг у центрі машини. Хід форсунки (рух колектора з форсунками вгору-вниз) контролюється сервомотором. Глибина занурення форсунок у контейнер є опцією, і її можна отримати через НМІ. Для обробки різних розмірів флаконів заданого діапазону з однаковою конфігурацією голівки захвату зміна насадок не потрібна. Рух колекторів з форсунками вперед і назад контролюється механічним кулачком.

Дві станції для зовнішнього очищення (рециркуляційна вода/стиснене повітря) підвішені до верхнього металевого кільця машини та можуть регулюватися по висоті, куту та боковій відстані до флакона.

Промивні засоби, свіжа вода, що надходить, і стерильне стиснене повітря використовуються періодично, щоб зменшити споживання.

Стандартна послідовність мийки:

- Внутрішня мийка — перероблена вода — обприскування;
- Внутрішня мийка — стиснене повітря — видування;
- Внутрішня та зовнішня мийка — перероблена вода — обприскування;
- Внутрішня та зовнішня мийка — стиснене повітря — видування;
- Внутрішня мийка — вода для ін'єкцій — обприскування;
- Внутрішня та зовнішня мийка — стиснене повітря — видування.

Процедури можуть бути налаштовані по-різному під час виробництва на основі специфікацій замовника. Температура води для ін'єкцій 70-80°C.

*Система оборотної води.* Використовується для зменшення споживання води для ін'єкцій та оснащена автоматичним контролем температури 45-55 °C (система нагрівання та Pt100), датчиком рівня для захисту від низького рівня води для насоса та системи нагрівання.

Після насоса, оснащеного фільтрувальним гідрофільним картриджем 0,45 мікрон, вхідна магістральна вода (вода для ін'єкцій) збирається та подається до душу подачі та мийних станцій для рециркуляції. Температура використаної води відображається на моніторі.

Бак виготовлений з нержавіючої сталі AISI 316L, з дугоподібним кутом. Високоякісна внутрішня поверхня забезпечує легке очищення ( $Ra < 0,4$  мкм).

*Система фільтрації води, повітря та трубопроводів.* Усі частини, що здійснюють миття, виготовлені з нержавіючої сталі AISI 316L або інших матеріалів, які відповідають FDA/cGMP/EU-GMP, а внутрішні поверхні труб електрополіровані для мінімального ризику корозії.

Високоякісна поверхня забезпечує легке очищення ( $Ra < 0,4$  мкм).

Корпус фільтра з полірованою поверхнею та похилим дренажем відповідає нормам GMP.

Повітря фільтрується гідрофобним картриджем 0,22 мкм. Трубопровідна арматура трихомутового типу.

Є можливість інтегрувати роботу комунального та машинного клапанів у лінії подачі води для ін'єкцій та стерильного стисненого повітря. Клапан буде відкритий під час роботи машини та закритий у кінці циклу.

Всі водопроводи виконуються з невеликим ухилом, щоб забезпечити дренаж і виключити утворення застійних зон.

*Операція зливу.* Передбачено ручний дренаж трубопроводів і контейнерів за допомогою ручних клапанів. Ця операція призначена для уникнення тривалого застою води в неробочій мийній машині і проводиться в кінці виробництва. Система складається з клапанів, розташованих у найнижчих точках труб, резервуарів і насосів.

Для просушування трубопроводів після закінчення робіт передбачена ручна або автоматична продувка всіх водопроводів стерильним повітрям.

*Відведення пари.* Вентилятор розташований у верхній частині мийної машини для виведення пари під час роботи. Вентилятор підключається до каналу з нержавіючої сталі з конденсатоуловлювачем у вихідний трубопровід

(вентилятор і канал з нержавіючої сталі є в комплекті поставки). Вентилятор і повітропровід надаються покупцем.

Вивантаження. Передача тари здійснюється з мийно-сушильної станції в зону вивантаження. Вивантаження в одну смугу здійснюється в лоток (для автономної машини) або переміщує тару в стерилізаційний тунель.

Існує один набір захисної кришки над зоною виходу в зону подачі тунелю, що захищає чисті контейнери від забруднення, яке може потрапити з приміщення для миття.

*Можливість зміни розмірів.* Надається повний комплект змінних частин для основних розмірів флаконів (R10, R50, R100).

*Система контролю:*

Монітор (НМІ): 10-дюймовий кольоровий сенсорний екран для мийної машини та стерилізаційного тунелю.

Паролі для: оператора, інженера і адміністратора.

Електрична шафа: інтегрована з головною машиною

Електрична панель керування: інтегрована з головною машиною та з'єднана з електричною шафою дротом. Оснащення кольоровим сенсорним екраном, аварійною кнопкою та іншими кнопками, може відображати сигнал тривоги, усі виробничі та робочі дані. Система управління доступна для сенсорної панелі управління, що запобігає втраті даних.

Контроль блокування: блокування забезпечується нижнім стерилізаційним тунелем і машиною для наповнення та закупорювання, щоб відображати причини несправності, місце несправності та можливість виправлення помилки.

Програмне забезпечення відповідає вимогам FDA 21 CFR, частина 11.

Технічні характеристики машини для миття флаконів Automatic Washing Machine LX-40 (рис. 2.1), виробник WINLONG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD (Китай) наведені в таблиці 2.1.



Рисунок 2.1 – Машина для миття флаконів LX-40

Таблиця 2.1 – Технічні характеристики машини для миття флаконів

№	Найменування	Характеристика
1	Загальне навантаження	15.7кВт (380В, 50Гц, 3-фазна, 5-провідна)
2	Контроль повітря	50 л/хв; 6-7 бар
3	Вода для ін'єкцій, тиск	3-4 бар
4	Температура (вода для ін'єкцій), °С	70-80°С
5	Використання води для ін'єкцій	1.0 м <sup>3</sup> /год
6	Вага, кг	2400

*Призначення.* Застосовується для миття скляних флаконів з подальшою подачею чистого і висушеного флакону до стерилізаційного тунелю. Обов'язковою умовою є можливість роботи машини з флаконами з робочим об'ємом 10, 50 і 100мл. 70% робочого часу, машина буде працювати на флаконі з робочим об'ємом 100мл.

*Конструкція.* Машина миття може бути як лінійного так і роторного типу.

Складається з наступних елементів:

1. Зона подачі флаконів складається з: конвеєра подачі і вузла розподілення та подачі флакону в зону миття. Розміри приймаючого столу перед подавальним конвеєром повинні бути, не менше: ширина - 310мм,

довжина - 800мм. Як опція передбачити можливість змінювати ширину бокових бортів під різний тип флакону в діапазоні 270 – 310 мм

2. Зона миття флакону - де флакон проходить відповідні етапи миття, обдуву і сушки флакону.

3. Зона вивантаження флаконів.

4. Станція рециркуляції оборотної води, яка складається з:

- короб для збору води очищеної і води ін'єкційної, після миття на стадіях миття водою очищеною і водою ін'єкційною, та подачі до накопичувального резервуару;

- циркуляційного насосу, для подачі зібраної води через систему фільтрації на етап миття флакону водою оборотною;

- система фільтрації оборотної води (оснащена картриджними 10 дюймовими фільтротримачами під фільтр з діаметром пор 1,0 мкм). Треба здійснювати контроль стану фільтру, наприклад, шляхом виміру і порівняння тиску «до і після» фільтру за допомогою манометрів, в тому числі, порівняння значень може виконуватись візуально, чи використати інші підходи;

- накопичувальний резервуар для підігріву оборотної води до температури 40 - 60оС, з датчиком температури і датчиком рівня води;

5. Станція очистки повітря з картриджним 10- дюймовим фільтротримачем під фільтр з діаметром пор 0,22 мкм. Треба здійснювати контроль стану фільтру, наприклад, шляхом виміру і порівняння тиску «до і після» фільтру за допомогою манометрів, в тому числі, порівняння значень може виконуватись візуально, чи використати інші підходи;

6. Блок керування з сенсорною панеллю, на яку виводяться актуальна інформація про стан машини, аварії, меню керування, та налаштувань, а також меню для проведення діагностики та перевірки вузлів та систем машини миття.

*Оснащення.* Машина повинна комплектуватись всіма форматними частинами, які будуть дозволяти перелаштовувати машину на різні формати флаконів.

Машина повинна, при необхідності, бути укомплектована додатковою оснасткою, яка необхідна для обслуговування та експлуатації машини.

Конструктив машини повинен бути таким, щоб можна було відразу після завершення миття організувати потокову передачу флакону на стадію стерилізації в стерилізаційному тунелі. Машина повинна комплектуватись аварійною кнопкою зупинки процесу миття в зоні роботи оператора.

*Вимоги:*

- Конструкція машини повинна забезпечувати мінімальну кількість зупинок в процесі миття. Передбачити механізм усунення розбитих флаконів без втручання оператора.

- Мінімізувати витрати води та стисненого повітря для проведення процесу.

- На стінках флаконів, на виході з машини миття, не повинно бути видимих крапель води.

- На виході з машини миття в каналізацію має бути фільтр, для утримання можливих кусочків скла, які можуть утворитись в результаті пошкодження флакону.

- Машина миття має бути оснащена витяжним вентилятором, або точкою під'єднання до існуючої системи витяжної вентиляції, які дають змогу видаляти пари води з зони миття, для покращення візуалізації процесу та уникнення насичення приміщення миття парами води.

Вказуються точні витрати води очищеної (PW) і ін'єкційної (WFI), стерильного стислого повітря, електроенергії та потужність витяжної вентиляції.

Необхіден підвід наступних комунікацій:

- Стерильне стисле повітря з тиском не нижче 8 barg.

- Вода очищена (PW) з тиском не нижче 2 barg.

- Вода ін'єкційна (WFI) з тиском не нижче 2 barg та температурою до 80°C.

- Витяжна вентиляція - відвід парів від машини миття.

- Електроенергія - 380В, 50Гц, та 240В, 50Гц.

Вхідні характеристики для мийної машини:

- матеріал пляшок: ПЕТ/Скло/Нейлон;
- розмір: від 20мл до 500мл;
- діаметр горловини: 25 мм /22 мм;
- діаметр основи: 26 -80 мм;
- висота : 58-190 мм.

## **2.2. Процедура мийки контейнерів та кришок**

Лінія для фасування препаратів в скляні флакони об'ємом 10, 50 та 100 мл складається з наступних елементів:

- машини миття флаконів,
- стерилізаційного / депірогенізаційного тунелю,
- машини наповнення препаратом, яка має:
  - вузли наповнення препарату,
  - вузол закупорювання гумовими пробками,
  - вузол вальцювання алюмінієвим ковпачком (машина фасування, закупорювання і вальцювання може бути розділена на окремі машини).

Лінія призначена для миття, стерилізації/депірогенізації скляного флакону з робочим об'ємом 10, 50, 100 мл, їх подальшого наповнення стерильними розчинами та суспензіями, з наступним їх закупорюванням гумовою пробкою та вальцюванням алюмінієвим ковпачком.

Робота лінії організована наступним чином:

1. Запаковані в поліетиленову упаковку флакони завозяться до приміщення класу «D», де встановлені машина миття флакону і стерилізаційно / депірогенізаційний тунель.

2. З упаковки флакони виставляються на прийомний лоток / конвеєр машини миття, звідки попадають в зону миття і проходять всі стадії очистки, які включають в себе:

- стадію ультразвукової очистки,

- миття водою оборотною,
- миття «водою очищеною» (PW), і
- фінальне ополіскування «водою для ін'єкцій» (WFI).

3. Далі флакон вивантажується з машини миття і передається, шляхом транспортування конвеєром (або іншим методом), до стерилізаційно / депірогенізаційного тунелю, де проходять наступні стадії стерилізації:

- преднагріву - де вологий флакон попередньо прогривається і просушується,
- далі він попадає в зону стерилізації / депірогенізації,
- після чого попадає в зону охолодження, де охолоджується до температури 20<sup>0</sup>С.

4. Після чого конвеєром подається в сусіднє приміщення класу «В», в якому встановлена машина фасування. Для цього стерилізаційно/депірогенізаційний тунель повинен бути змонтований таким чином, щоб вивантажувати флакон відразу в приміщення, де проходить фасування.

5. Далі флакон по конвеєру, під ламінарним потоком з НЕРА-фільтру, поступає до машини фасування.

6. Машина фасування наповнює стерильний флакон препаратом, після чого флакон закупорюється резиноювою пробкою на вузлі закупорювання, і конвеєром передається на вузол вальцювання. Вузол вальцювання повинен бути фізично відокремлений від вузлів наповнення і закупорювання. Над всією зоною фасування знаходиться НЕРА-фільтр, який забезпечує ламінарний потік, для захисту продукту від контамінації.

7. Далі флакон конвеєром подається на стадію інспекції, яка знаходиться в сусідньому некласифікованому приміщенні, де флакони перевіряються на герметичність та сторонні включення.

8. Далі флакон поступає на етикетувальну машину, де на флакон наноситься етикетка.



9. Після чого флакон з нанесеною етикеткою поступає на картонажну машину, яка упаковує флакон в картонну коробку, для фінального зберігання готової продукції.

*Параметри скляних флаконів, резинової пробки та алюмінієвого ковпачка.* Лінія призначена для роботи з скляними флаконами брунатного кольору (темні) з робочим об'ємом:

- 10 мл,
- 50 мл,
- 100 мл – є основним.

Креслення флаконів з розмірами наведено на рис. 2.2.

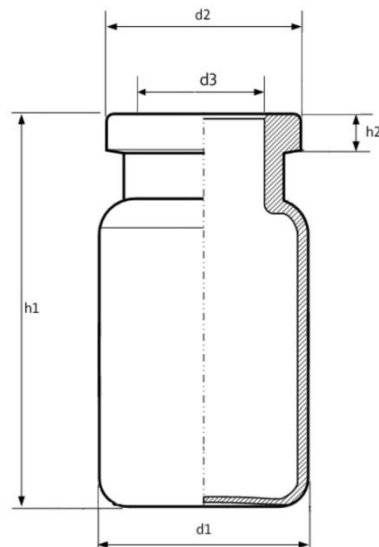


Рисунок 2.2 – Розміри скляного флакону 10, 50, 100 мл

**Таблиця 2.2 – Скляні контейнери / Glass containers**

Показники Indicators	Допустимі межі / Permissible limits		
	Флакон скляний місткістю 10 мл / Vial of glass with a capacity of 10 ml	Флакон скляний місткістю 50 мл / Vial of glass with a capacity of 50 ml	Флакон скляний місткістю 100 мл / Glass vial 100 ml
h1	51,0±0,5	73,0 +0,7; -0,8	94,5 +0,8; -0,9
h2	3,6±0,2	4,2±0,2	4,2±0,2
d1	22,3±0,3	42,5 +0,7; -0,8	51,6 +0,8; -0,9
d2	19,9±0,2	20,0 +0,1; -0,3	20,0 +0,1; -0,3
d3	12,8±0,2	12,6±0,2	12,6±0,2

Закупорення відбувається гумовою пробкою діаметром 18,8 мм, і висотою 8,8 мм (рис. 2.3).

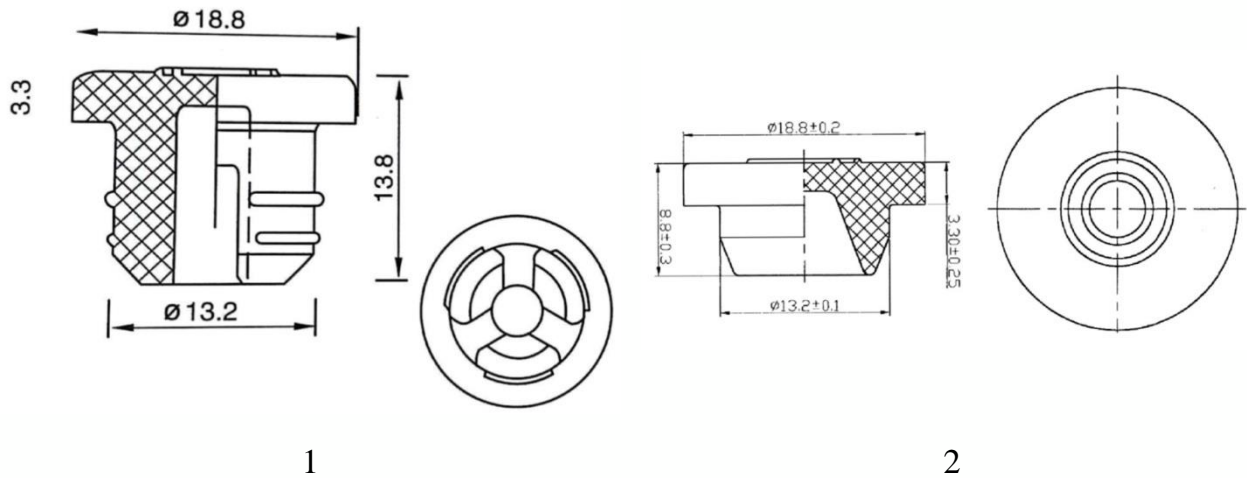


Рисунок 2.3 – Креслення гумової пробки:

1 - пробка гумава три ножки (Rubber stopper three legs);

2 - пробка гумава кругла (Round rubber stopper)

Для фіксації резинової пробки застосовується алюмінієвий ковпачок типу «flip off» з діаметром 22мм, і висотою 8мм (рис. 2.4).

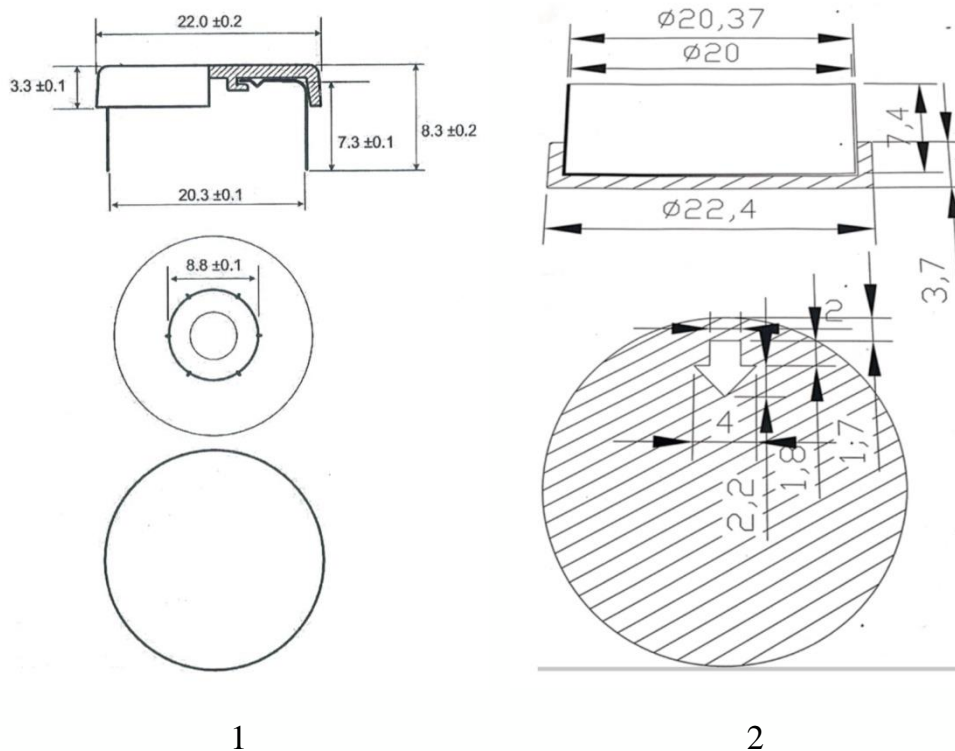


Рисунок 2.4 – Креслення алюмінієвого ковпачка з розмірами:

1 - ковпачок алюмінієвий flip-off; 2 - Ковпачок алюмінієвий tear-off (відривний)

*Продуктивність* лінії наповнення флаконів:

- 2000 фл/год при роботі з флаконом 100 мл і дозуванні у флакон 100 мл препарату;

- 5000 фл/год при роботі з флаконом 10 мл і дозуванні у флакон 10 мл препарату.

Загальна кількість браку не повинна перевищувати - 0,3%.

*Вимоги*

- Всі вузли та агрегати повинні бути легкодоступними для обслуговування та ремонту.

- Машина миття, стерилізаційний тунель, машина наповнення, закупорення і вальцювання флакону повинні ставати в одну лінію з автоматичною подачею флакону від машини миття до стерилізаційного тунелю, далі від стерилізаційного тунелю до машини фасування, закупорення і вальцювання флакону.

- Система керування повинна бути побудована на промислових логічних контролерах (PLC) світових брендів: Siemens, Mitsubishi, Hitachi та забезпечувати інтеграцію лінії в загальнопромисловою систему керування і моніторингу SCADA, для моніторингу і аналізу роботи лінії.

- Програмне забезпечення повинно відповідати вимогам вказаним в FDA 21 CFR частина 11

- Панель оператора повинна містити 3-х рівневу систему автентифікації, для розмежування відповідальності між користувачами:

-1-й рівень – містить основні функції для роботи оператора, з мінімально необхідними налаштуваннями.

- 2-й рівень – призначений для наладчика (технолога), містить налаштування по роботі машині, зміна яких може кардинально вплинути на роботу машини.

- 3-й рівень – інженерне меню, куди винесені тестові функції вузлів і агрегатів, налаштування і калібрування датчиків, і інші налаштування необхідних для ремонту і обслуговування машини.

- Панель оператора повинна мати зручний і інтуїтивно зрозумілий інтерфейс.

- Панель оператора повинна мати 100% локалізацію на українській/російській, або англійській мові.

- На панель оператора повинна виводитись актуальна інформація про: робочий стан, показники датчиків та результати самодіагностики, аварії та відхилення від контрольованих параметрів, виявлення несправностей та сповіщення про тривогу.

- Система керування повинна збирати і архівувати всі параметри, які надходять від датчиків, приладів, виконавчих механізмів, а також поступають від самої системи керування на різні виконавчі механізми, для подальшого перегляду і аналізу. Всі параметри і показники повинні групуватись, для більш легкого сприйняття і подальшої обробки. Представленні дані можуть подаватись у вигляді графіків, або табличних даних. Також всі дії оператора, наладчика, або інженера повинні фіксуватись і архівуватись для подальшого перегляду і аналізу.

- Всі електричні компоненти: автоматичні вимикачі, частотні перетворювачі, магнітні пускачі, електромагнітні реле, повинні постачатись від відомих світових брендів, як Siemens, Mitsubishi, Hitachi, ABB, Schneider Electric і т.і.

- Всі вузли і агрегати, які знаходяться під напругою, повинні бути підключені до контуру заземлення.

- Шафа управління і всі елементи, які змонтовані на ній повинні мати ступінь захисту від пилу та вологи за стандартом IP54.

- Наявність сигнальних ліхтарів по типу світлофора на машинах, для візуального і звукового сповіщення про стан обладнання (робота, попередження про відхилення, аварія).

- Машина миття, стерилізаційно / депірогенізаційний тунель і машина фасування повинні мати вбудовані лічильники флаконів.

- Виробнику необхідно представити ескізний проект розміщення своїх машин, шаф керувань, а також точок підводу комунікацій відповідно до креслення приміщень.

- Всі елементи лінії повинні вибудовуватись в автоматизовану лінійку з передачею флаконів між різними етапами. За потреби всі елементи повинні забезпечувати взаємодію між собою для ефективного розподілу ресурсів і побудови роботи лінії (швидкість фасування може впливати на швидкість миття флаконів і швидкість транспортування і температуру стерилізаційного тунелю).

*Матеріали.* Усі частини, які контактують з продуктом виконані з матеріалів 1.4435/1.4404 (згідно стандарту USA AISI 316L та AISI 316Ti), всі інші частини з сталі 1.4301 (згідно стандарту USA AISI 304)

Поверхні що контактують з продуктом мають електромеханічну поліровку, Ra < 0,4 інші поверхні матові, або шліфовані.

При наявності зварних швів вони повинні бути протравлені, пасивовані та заполіровані до стану основного металу.

Ущільнення повинні бути виконані з силікону, PTFE, FPM.

*Етапи миття флаконів.*

- 1) Ультразвукова очистка;
- 2) Попереднє миття флакону водою оборотною (вода повинна подаватись з станції рециркуляції води оборотної);
- 3) Обдув флакону стисненим стерильним повітрям;
- 4) Миття флакону водою очищеною (PW);
- 5) Обдув флакону стисненим стерильним повітрям;
- 6) Ополіскування флакону водою ін'єкційною;
- 7) Сушки флакону стисненим стерильним повітрям.

Машина миття застосовується для миття флакону як з зовнішньої, так і з внутрішньої сторони.

Етапи миття/сушки можуть відрізнятись, якщо виробник зможе запропонувати ефективний метод миття флакону, який дозволить пройти машині миття валідацію.

Машини миття флакону повинна бути сконструйована таким чином, щоб її міг експлуатувати і обслуговувати один оператор.

Час на переналадку машини з одного формату флакону на інший не повинен перевищувати 1 години силами одного оператора.

Підготовка до роботи не повинна займати більше 60 хв.

По завершенню роботи, повинна бути передбачена функція ручної, або автоматичної продувки всіх магістралей подачі води стерильним повітрям, для просушки трубопроводів.

*Миття гумових кришок.* Гумові кришки очищають і депірогенізують шляхом промивання великою кількістю води для ін'єкцій і, якщо необхідно, миючим засобом, таким як гідроксид натрію або трифосфат натрію (TSP). Багато гумових кришок мають полімерні поверхні, які не вимагають силіконізації та обробляються без труднощів. Однак, якщо потрібна силіконізація, як у випадку зі склом, це робиться перед стерилізацією, але після процедури депірогенізації, і зазвичай у шайбі пробки. Попередньо визначена кількість силікону додається до шайби пробки протягом певного періоду циклу миття.

Стерилізація гумових заглушок відбувається шляхом стерилізації паром в автоклаві з використанням перевіреного циклу. Гумові поршні, які використовуються в попередньо простерилізованих готових до наповнення шприцах, стерилізуються гамма-випромінюванням.

Машини для підготовки пробок очищають, силіконізують, депірогенізують і стерилізують пробки в одному пристрої.

Крім того, пробки можна придбати безпосередньо у виробника вже вимиті, силіконізовані, депірогенізовані та/або стерилізовані. Пробки можна придбати у виробників пробок:

- Необроблені пробки – не оброблені та промиті, силіконізовані (якщо необхідно) і стерилізовані.
- Пробки ReadytoSterilize(RTS) – промиті та силіконовані (якщо необхідно) у пакетах, але не стерилізовані.
- Готові до використання (RTU) пробки – промиті, силіконізовані (якщо необхідно) і стерилізовані.

### **2.3. Аналіз ризиків**

Під час FAT (Factory Acceptance Test)-приймання у разі, коли спостерігається будь-яке відхилення, його фіксують в розділі спостережених відхилень. Вживають коригувальні дії, які мають відповідати специфікаціям вимог користувача.

Якщо відхилення є прийнятним, його задокументовують в розділі спостережених відхилень і надають відповідні обґрунтування. Якщо відхилення є неприйнятним, повідомляють виробника про необхідні дії.

Після усунення всіх встановлених відхилень надають остаточний висновок.

#### *Можливі дефекти машини для миття флаконів*

- На робочій поверхні, голках, шлангах, направляючих, тримачах, технічній частині, привідних механізмах присутній будівельний пил.
- Металева транспортерна стрічка подачі флаконів має невеликі ум'ятини.
- Основні вузли: голки, копіри, вали, шланги, направляючі, тримачі, технічна частина, привідні механізми, двигуни, редуктора, захисні огорожі, шестерінчасті та ланцюгові передачі візуально знаходяться у справному стані та не мають дефектів.

*Небезпека:* відсутня.

*Можливі причини:* недотримання вимог СОП ENG-SOP-009а Приймання обладнання від постачальника.

*Заходи по запобіганню.* Перед проведенням монтажних робіт обладнання на місце його проектного розташування проводити його суху очистку за допомогою пилососу та ганчір'я.

Найбільш забруднені місця вичищати миючим засобом.

За допомогою плівки та стрейч плівки проводити пакування обладнання для запобігання подальшого забруднення.

Перед здачею обладнання у експлуатацію проводити його генеральне прибирання з продувкою стиснутим повітрям з подальшою прийомкою відповідальної особи за очищення, записом у протоколі по очищенню та маркуванням статусною етикеткою «Очищено».

Персонал компанії виробника обладнання повинен уважніше відноситись до процесу налагоджувальних робіт обладнання.

*Заходи по виявленню.*

- Оцінка стану пакування обладнання.
- Оцінка стану забруднення поверхонь обладнання.
- Мати у наявності матеріали для пакування обладнання та засоби для його очистки.
- При пуско-налагоджувальних роботах обладнання перевірити на відповідність роботу транспортерної стрічки.
- При виявленні збоїв у роботі терміново придбати нову транспортерну стрічку.

#### **2.4. Дослідження ефективності роботи машини для миття флаконів**

Дослідження проводилися на вітчизняному фармацевтичному підприємстві, на якому встановлена нова лінія миття, стерілізації та депірогенізації скляних флаконів для стерильних форм. Лінія складається із машини миття флаконів та стерелізаційного /депірогенізаційного тунелю. Щоб підтвердити відповідність обладнання технічним характеристикам, на підприємстві проводились дослідження стадії SAT згідно



вимог Annex 15 [28]. Критерії прийнятності: Відповідність технічному завданню та меті застосування.

Кваліфікаційні дослідження проводили на автоматизованій машині для підготовки фармацевтичних контейнерів лінійного безперервного руху, де флакони проходять різні етапи очищення, включаючи попереднє миття, очищення миючим засобом і полоскання.

Для дослідження використовували флакони зі скла ISO8362-1 100R типу I з діаметром горла 20 мм виробництва Vormioli Pharma S.p.A Італія.

Ефективність роботи машини миття повинно забезпечувати проходження одного з наступних тестів:

- Рибофлавіновий тест;
- Сольовий тест (NaCl).

*Рибофлавіновий тест.* Найкращий нормування процедури миття розроблено у фармацевтичній промисловості, оскільки попадання забруднюючої речовини на лікарський препарат недопустимо. Підрозділ з асептичних процесів німецької Асоціації Verfahrenstechnische Maschinen und Apparate розробив універсальний Посібник з проведення рибофлавінового тесту для валідації процесів миття/очищення у фармацевтичній, харчовій, біотехнологічній та інших галузях [23].

На внутрішню поверхню технологічного обладнання наноситься рибофлавін і проводиться миття за затвердженою методикою (рис.2.5).

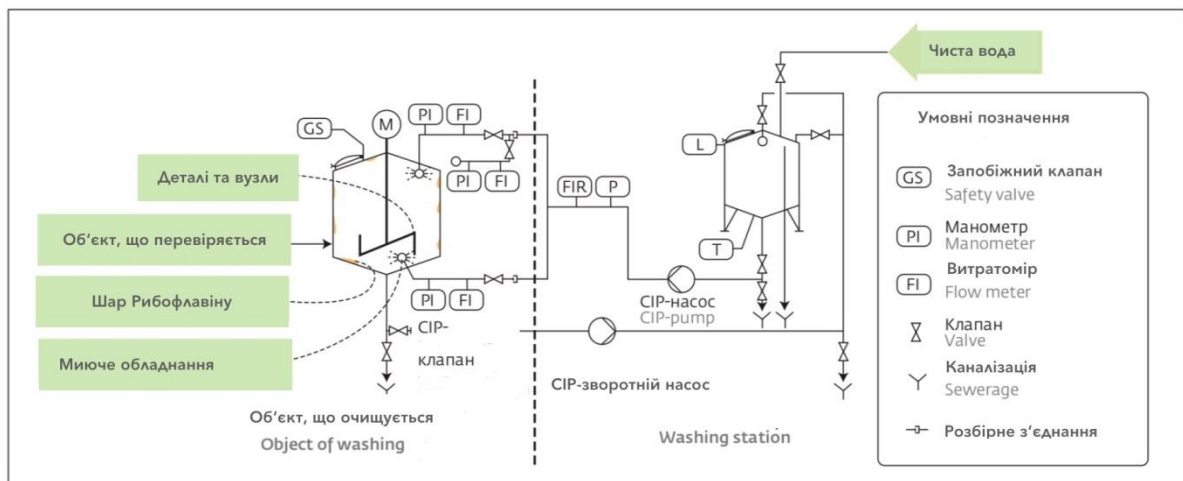


Рисунок 2.5 – Схема установки для проведення флуоресцентного тесту

Валідація очищення полягає у перевірці процедур очищення. Критичним є наявність ділянок, що важко очищаються.

Принцип методу рибофлавінового тесту заснований на тому, що рибофлавін флуоресцює в УФ-діапазоні світла, і цю флуоресценцію видно навіть при незначній кількості слідів рибофлавіну [30].

Попередньо проводиться візуальний огляд поверхні під час освітлення УФ-лампю для попереднього виявлення критичних ділянок. У разі флуоресценції критичні ділянки фотографуються і проводиться очищення перед нанесенням тестового розчину.

На поверхню, що підлягає очищенню, за допомогою розпилювача наносять тестовий розчин таким чином, щоб вся поверхня була повністю змочена. Використовується тестовий розчин наступного складу: рибофлавін – 0,05 г, гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ) – 1,25 г, вода очищена – 250 мл. Висвітлюють поверхню УФ-лампю при вимкненому світлі у затемненому приміщенні та фотографують поверхню (рис. 2.6). Не чекаючи повного висихання поверхні проводять процедуру миття/очищення відповідно до стандартної операційної процедури (СОП). Після закінчення очищення оглядають поверхню при УФ-освітленні і фотографують. Випробування проводиться на трьох послідовних циклах миття/очищення [23]. Результат вважається позитивним, якщо після очищення поверхня візуально чиста і відсутнє свічення в УФ-світлі. Всі результати фіксуються і заносяться до протоколу валідації миття/очищення і додаються фото в УФ-світлі після нанесення рибофлавіну та після виконання процедури (рис.2.7).



Рисунок 2.6 – Комплект пристосувань для рибофлавінового тесту

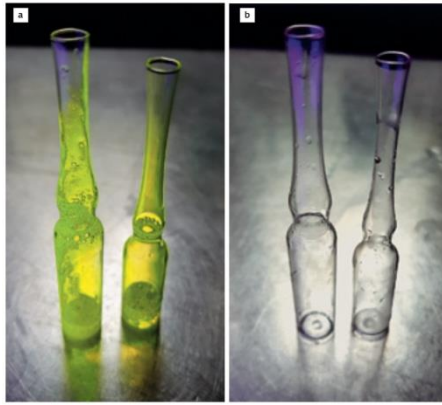


Рисунок 2.7 – Флакони з розчином рибофлавіну при денному (а) та ультрафіолетовому світлі (b) після очищення

*Тест на відсутність розчинних речовин (з натрію хлоридом).* Готували 30 % водний розчин натрію хлориду. У 10 флаконів вносили 0,1 мл 30% розчину натрію хлориду. Флакони обертали для покриття внутрішньої поверхні та випаровували розчин досуха при кімнатній температурі. Тестові контейнери маркували на зовнішній поверхні і завантажували до машини для миття разом із серією неконтамінованих флаконів. Тестові флакони розміщували між іншими так, щоб вони потрапляли до машини миття на початку в середині та в кінці циклу промивання. Після циклу миття тестові флакони обережно виймали, уникаючи іншого забруднення з навколишнього середовища. Флакони промивали дистильованою водою, досліджували залишки кількості натрію хлориду у змивах якісною реакцією. Додавали 0,2 мл 1,0 М нітрату срібла та 1 мл розведеної азотної кислоти. Процедуру повторювали для змивів з незабруднених натрієм хлоридом контейнерів. Критерії прийнятності: в змивах всіх флаконів мали бути відсутні осади, опалесценції або каламутності. Визначення кількості хлорид іонів проводили методом прямої аргентометрії з потенціометричним визначенням точки еквівалентності [31]. Критерії прийнятності: відсутність кількості натрію хлориду у змивах з внутрішньої поверхні флаконів після миття.

*Тест на відсутність хімічних речовин (з лугом).* Готували водний розчин луку відомої концентрації і проводили контамінацію 10 флаконів, піддавали циклу миття, збирали промивні води аналогічно до тесту з натрієм хлоридом.

Вміст лугу у змиві визначали шляхом титруванням стандартним розчином сульфатної кислоти до зміни забарвлення індикатора фенолфталеїну [32]. Критерії прийнятності: відсутність кількості лугу у змивах з внутрішньої поверхні флаконів після миття.

*Тест на зниження рівня ендотоксинів:*

Певна кількість флаконів занурюється у розчин із заздалегідь визначеною кількістю ендотоксинів; після того, як флакони висохнуть, необхідно помістити їх на конвеєр подачі у мийну машину; після виходу флаконів із машини, відправити їх у лабораторію для визначення кількості бактеріальних ендотоксинів після процесу депірогенізації одним із методів:

- Гель-тромб метод: кількісне випробування;
  - Турбідиметричний кінетичний метод;
- Хромогенний кінетичний метод:
- Хромогенний метод кінцевої точки;
  - Турбідиметричний метод кінцевої точки.

## **2.5. Результати SAT-приймання**

Машина миття та підготовки флаконів для стерильних форм є відносно простою машиною, яка зазвичай використовується для очищення контейнерів під час виробництва лікарських засобів. Перше приймальне випробування (SAT) було проведено на майданчику фармацевтичного підприємства з виробництва лікарських засобів. При SAT-прийманні провели лише кваліфікацію інсталяції (IQ) та кваліфікацію експлуатації (OQ) машини, оскільки жодні нормативні вимоги чітко не вказують на те, що продуктивність машини миття та підготовки флаконів має бути кваліфікована.

SAT-приймання складало перевірку документації, підключення систем, визначення точок контролю. Результати перевірки представлено в таблицях 2.3, 2.4, 2.5.

**Таблиця 2.3 – Перевірка наявної документації для належного встановлення та експлуатації машини миття флаконів для стерильних форм**

№	Опис	В наявності чи ні?		
		Так	Ні	Невизначено
1	Креслення загального розташування (як побудовано)	√		
2	Креслення електропроводки	√		
3	Інструкція з монтажу	√		
4	Інструкція з експлуатації	√		
5	Інструкція з технічного обслуговування	√		
6	Сертифікати на матеріали	√		
7	Протокол IQ	√		
8	Протокол OQ	√		
9	Протокол і звіт FAT	√		
10	Протокол SAT	√		
11	Інструкція до основних частин машини	√		
12	Специфікація функціонування	√		
13	Специфікації конструкції обладнання	√		
14	Документи постачальника про випробування, як кваліфікація зварювальника, записи про зварювання, перевірка шорсткості	√		
15	Інструкція з очищення	√		
16	Оригінальна інструкція та кваліфікаційний сертифікат на основні компоненти	√		

**Таблиця 2.4 – Перевірка параметрів систем комунікації машини миття флаконів для стерильних форм**

№	Параметри	Очікуваний результат		
		Прийнято	Ні	Невизначено
1	Загальна навантажена потужність 15,7 кВт (380 В, 50 Гц, 3 фази, 5 проводів)	√		
2	Контрольне повітря 50 [л/хв] при 6-7 [бар]	√		
3	Тиск WFI в [бар] 3-4 [бар]	√		
4	Температура (WFI) в [°C] 70-80[°C]	√		
5	Споживання WFI [м <sup>3</sup> /год] 1,0 [м <sup>3</sup> /год]	√		
6	Довжина (мм) уточнити по факту	√		
7	Ширина (мм) уточнити по факту	√		
8	Висота (мм) уточнити по факту	√		
9	Вага 2400 кг	√		

**Таблиця 2.5 – Перевірка вузлів контролю машини миття флаконів для стерильних форм**

Позиція/найменування	Налаштувати	Дисплей	Зупинка	Сигнал	Ручне скидання	Автоматичне скидання
Продуктивність і програми	√	√				
Низький тиск стисненого повітря		√	√	√	√	
Низький тиск WFI		√	√	√	√	
Низький тиск оборотної води		√	√	√	√	
Накопичення флаконів на станції подачі		√	√	√		√
Перевантаження насоса		√	√	√	√	
Низький рівень води		√	√	√		√
Низька температ. води		√	√	√		√
Перевантаження двигуна		√	√	√	√	
Заблокована подача або несправність наступної машини		√	√	√		√

Отже, результати приймальних випробувань «на місці» (SAT-приймання) задовільні і можуть гарантувати, що машина миття після встановлення та налаштування буде працювати та підготовлені контейнери відповідають очікуванням щодо чистоти, ідентичності, безпеки та якості. За результатами SAT-приймання визначено цикли миття флаконів, що представлено у табл. 2.6.

**Таблиця 2.6 – Цикли миття та застосовані комунікаційні системи до машини миття флаконів для стерильних форм**

№ циклу миття	Цикли	Системи комунікації
1	Ультразвукова очистка	Стисле повітря + водопровідна вода
2	Попереднє миття флаконів	Рециркуляційна вода (вода оборотна)
3	Обдув флаконів	Стисле повітря, водопровідна вода
4	Миття флаконів	Вода очищена (WP)
5	Обдув флаконів	Стерильне стисле повітря
6	Ополіскування флаконів	Вода для ін'єкцій (WFI)
7	Сушка флаконів	Стерильне стисле повітря

На рис. 2.8 представлено підготовку тестових флаконів для досліджень відсутності хімічних речовин з рибофлавіном.



Рисунок 2.8 – Тестові флакони для досліджень відсутності хімічних речовин з рибофлавіном під ультрафіолетовим світлом при 360 нм

Результати оцінки очистки та підготовки фармацевтичних контейнерів після циклу миття представлено у табл. 2.7.

**Таблиця 2.7 – Результати кваліфікаційних випробувань з очистки та підготовки фармацевтичних контейнерів після циклу миття**

Кваліфікаційні тести	Загальна кількість флаконів	Кількість тестових флаконів	Кількість забруднених флаконів	
			Візуальна оцінка	Оцінка під ультрафіолетовим світлом
Тест на відсутність розчинних речовин (з натрію хлоридом).	300	30	Не виявлено	-
Тест на відсутність хімічних речовин (з лугом)	280	28	Не виявлено	-
Тест на відсутність хімічних речовин (з рибофлавіном)	300	30	Не виявлено	Не виявлено

Отже, перевірка на відсутність забруднювачів на поверхні флаконів та у флаконах після проведення циклу миття у машині, де певна кількість кожного забруднювача розміщено на тестових флаконах, та оцінка після циклу миття встановило відсутність забруднюючих речовин, що свідчить про високу продуктивність машини. Застосування рибофлавіну дозволяє локалізувати критичні точки очищення, які можуть спричинити гігієнічні ризики/дефекти конструкції.



## Висновки до розділу 2

За результатами приймальних випробувань «на місці» (SAT-приймання), а саме перевірка документації, підключення систем та перевірка вузлів контролю встановлено, що обладнання, комплектація та запасні частини відповідають технічному завданню; обладнання відповідає попередньо вибраним проектним параметрам. Отримані результати задовільні і можуть гарантувати, що машина миття після встановлення та налаштування буде працювати, а промиті та підготовлені контейнери відповідають очікуванням щодо чистоти, ідентичності, безпеки та якості.

Визначено цикли миття і підготовки фармацевтичних флаконів для стерильних лікарських форм.

Перевірка на відсутність забруднювачів на поверхні флаконів та у флаконах після проведення циклу миття у машині із застосуванням тестового забруднення розчинними речовинами (натрію хлоридом), хімічними речовинами з лугом і рибофлавіном, та оцінка після циклу миття встановила відсутність забруднюючих речовин, що свідчить про високу продуктивність машини та обраного циклу миття.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

#### 3.1. Приміщення та класи чистоти

Виробництво стерильної продукції, згідно з Good manufacturing practice, потребує особливих вимог з метою звести до мінімуму вирогідність ризику забруднення продукції мікроорганізмами, частками та пірогенами. Значна увага у даному процесі приділяється кваліфікації персоналу, його навчанню та відповідній виробничій дисципліні.

Якість лікарських засобів досягають ретельним дотриманням методик приготування, які заздалегідь встановлені та обов'язково пройшли валідацію [11]. Неможливо розглядати кінцеву стадію процесу виробництва лікарського засобу або випробування продукції як чинник, що затверджує стерильність або інші сторони якості.

Стерильні лікарські засоби виробляють в чистих зонах, до яких персонал та обладнання (матеріали) потрапляють через повітряні шлюзи.

Обслуговування чистих зон здійснюють у відповідностях до стандартів чистоти. Повітря до них надходить через фільтри необхідної ефективності.

Підготовка компонентів, приготування продукції, наповнення проводиться усередині чистої зони в відокремлених зонах.

Виробничі операції мають поділятися на категорії:

- у разі, коли продукція отримує кінцеву стерилізацію (в остаточному первинному пакуванні);
- у разі, коли деякі або всіх етапи виробництва відбуваються в асептичних умовах [14].

Класифікація чистих зон виробництва стерильної продукції відбувається в залежності від характеристик навколишнього середовища (рис. 3.1) для мінімізації ризику забруднення продукції та матеріалів частками або мікроорганізмами.

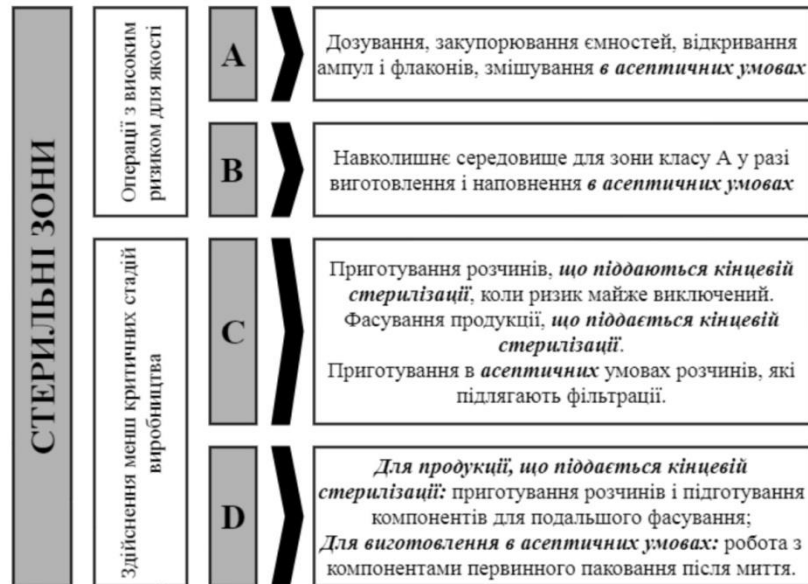


Рис. 3.1. Стерильні зони та приклади операцій, що у них проводяться [41]

Зони проектують таким чином, щоб гарантувати необхідний рівень чистоти повітря в «оснащеному» (підготовленому до роботи) стані та експлуатованому стані [14].

Класифікацію чистих приміщення та обладнання з чистим повітрям здійснюють згідно стандарту EN ISO 14644-1 та регламентують максимально допустиму кількість часток у повітрі (табл. 3.1) [14].

**Таблиця 3.1 – Максимально допустима кількість часток в 1 м<sup>3</sup> повітря чистих приміщень**

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 м <sup>3</sup> повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

Під час роботи відбувається постійний контроль чистих приміщень з встановленням контрольних точок згідно отриманими дослідженнями за ризиком та результатами під час визначення класу приміщення та/або устаткування з чистим повітрям [42].

Зони класу А контролюють на частки постійно протягом критичного процесу, не оминаючи зборку устаткування. Як виняток — процеси із використанням забруднюючих речовин, які пошкоджують лічильник часток або є небезпечними чи радіологічними, їх перевіряють до виникнення ризику. У процесі моделювання операцій також здійснюють перевірки.

Частота моніторингу зон класу А та об'єм проб мають бути достатніми для фіксування випадкових подій та ушкоджень, а у разі необхідності могла бути оголошена тривога.

Для зон класу В система контролю аналогічна з меншою кількістю відбору проб. Важливість системи контролю часток має бути визначена ефективністю поділу й розмежування зон класу А та класу В.

Контроль повітря на вміст часток здійснюють незалежними лічильниками та/або системами послідовних точок відбору проб, що з'єднані трубопроводом з загальним лічильником часток. Систему обирають з можливістю враховувати ризику зі боку матеріалів, що використовують протягом виробництва.

Розмір проб залежить від системи, що використовується.

Особливим є моніторинг часток розміром  $\geq 5.0$  мкм у зонах класу А та В, адже дозволяє здійснити ранню діагностику невідповідності. Іноді ці показники бувають помилковими через вплив електронного шуму, стороннього світла, випадкового збігу обставин тощо. Але регулярне фіксування випадків повинно бути розслідувано, оскільки воно може говорити про початкову невідповідність системи HVAC, виникнення пошкоджень устаткування для наповнення, недотримання правил під час виконання операцій чи установки машини [43].

Допустиму кількість часток для оснащеного стану наведено в табл. 3.1, керівний норматив — прибирання протягом 15-20 хвилин після завершення операцій при відсутності персоналу.

Перевірку зон класу С та класу D при виробничому процесі роблять згідно принципам управління ризиком для якості. Вимоги до попереджувальної межі та межі, що вимагає вживання заходів, залежать від виду операцій, що виконуються, але з досягненням рекомендованого «періоду очищення».

Відносна вологість та температура не повинні впливати на необхідні стандарти чистоти.

Здійснювання операцій в асептичних умовах можливо при проведенні частого контролю із застосуванням таких способів — седиментація на пластини, відбір проб з об'єму повітря і з поверхонь. Способи забору проб у експлуатованому стані не повинні шкодити захисту зони. Результати контролю розглядають при огляді документації протоколу серії з метою видачі дозволу на випуск готової продукції.

Після завершення критичних операцій проводять контроль поверхонь і персоналу. Також додатково застосовують мікробіологічну перевірку під час, коли не здійснюють технологічні операції.

За результатами моніторингу часток і мікроорганізмів мають бути встановлені відповідні межі: попереджувальна межа та межа, що вимагає вживання заходів. У робочих методиках мають бути описані коригувальні дії, якщо ці межі перевищені [14].

Відфільтроване повітря подається із забезпеченням підвищеного тиску у навколишніх зонах із нижчим класом чистоти при всіх робочих умовах, повітряний потік має ефективно обтікати зону. Між суміжними приміщеннями з різними класами чистоти має бути різниця в тиску 10-15 Па. Зони найбільшого ризику для якості лікарських засобів потребують підвищеної уваги. Допускаються різні раціональні модифікації, пов'язані з подачею повітря і різницею тисків, що можуть бути необхідні при наявності деяких матеріалів, наприклад, патогенних, високотоксичних, радіоактивних або живих вірусів чи бактеріальних матеріалів, або препаратів із них. Окремі операції потребують деконтамінації технічних засобів та обробки повітря, що виходить із чистої зони. Характер потоків повітря не має становити загрозу забруднення.

Система попередження про недостатню подачу повітря повинна бути у постійній готовності [14].

### **3.2. Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів**

Компоненти для продукції, що буде піддаватися кінцевій стерилізації, підготовлюють в навколишньому середовищі класу D, це гарантує низький рівень ризику забруднень частками і мікроорганізмами, він може бути усунений фільтрацією чи стерилізацією. У випадках, коли контамінація мікробами є особливо ризикованою для готової, або процес стерилізації відбувається протягом тривалого часу чи у відкритих ємностях, то підготовку проводять у зонах класу C.

Продукція дозується перед стерилізацією в зонах принаймні класу C.

У разі, коли процес дозування потребує значного часу і збільшується вирогідність контамінації препаратів з навколишнього середовища, наповнення відбувається в зоні класу A з навколишнім простором принаймні класу C. Приготування і фасування мазей, кремів, суспензій і емульсій перед остаточною стерилізацією потребує приміщень класу C [14].

Пірацетам — один з найбільш часто призначуваних препаратів нейропротекторної дії, який застосовується як для амбулаторного лікування, так і в інтенсивній терапії [44].

Лікарський препарат Пірацетам, розчин для ін'єкцій, відноситься до номенклатури асортименту групи АТХ N06B X03, психостимулюючі та ноотропні засоби, виготовляється на основі пірацетаму – першого і еталонного представника класу ноотропів, до теперішнього часу залишаючогося найбільш часто застосовуваним препаратом цієї групи.

Дані, отримані в ході багатоцентрових досліджень, в яких оцінювали ефективність пірацетаму, продемонстрували високу ефективність пірацетаму: 70% лікарів і 90% пацієнтів відзначили позитивний ефект препарату і лише 7% пацієнтів скаржилися на побічні ефекти [45].

*Назва.* Пірацетам (*Piracetam*), розчин для ін'єкцій 200 мг/мл по 5 мл №10 в ампулах.

*Опис.* Прозора безбарвна рідина.

*Прозорість.* Має бути прозорим.

*Кольоровість.* Має бути безбарвним.

*pH.* Від 5,0 до 6,0.

*Стерильність.* Має бути стерильним.

*Кількісне визначення.* Пірацетаму ( $C_6H_{10}N_2O_2$ ) від 0,190 г до 0,210 г в 1 мл препарату.

*Зберігання.* У захищеному від світла місці при температурі від 15<sup>0</sup>С до 25<sup>0</sup>С.

*Термін придатності.* 3 роки.

*Психотропний (ноотропний) засіб.* Код АТХ N06В Х03.

*Склад.* Діюча речовина: *piracetam*; 1 мл розчину містить пірацетаму 200 мг; допоміжні речовини: натрію ацетат тригідрат, оцтова кислота льодова, вода для ін'єкцій.

*Лікарська форма.* Розчин для ін'єкцій

*Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.* Активним компонентом лікарського засобу є пірацетам, циклічне похідне гамма-аміномасляної кислоти.

Пірацетам є ноотропним засобом, що діє на мозок, покращуючи когнітивні (пізнавальні) функції. Механізм впливу на центральну нервову систему: зміна швидкості поширення збудження в головному мозку; посилення метаболічних процесів у нервових клітинах; поліпшення мікроциркуляції шляхом впливу на реологічні характеристики крові без спричинення при цьому судинорозширювальної дії.

*Фармакокінетика.*  $C_{max}$  після введення 2 г лікарського засобу досягається у плазмі крові через 30 хвилин, а у спинномозковій рідині – протягом 2-8 годин і становить 40-60 мкг/мл. Об'єм розподілу пірацетаму – майже 0,6 л/кг. Період напіввиведення лікарського засобу з плазми крові становить 4-5 годин і відповідно 6-8 годин зі спинномозкової рідини [46].

*Клінічні характеристики. Показання.*

Дорослі:

- симптоматичне лікування патологічних станів, що супроводжуються погіршенням пам'яті, когнітивними розладами, за винятком діагностованої деменції (слабоумства);

- лікування кортикальної міоклонії, як монотерапія або у складі комплексної терапії.

*Протипоказання.* Підвищення чутливості до пірацетаму або до похідних піролідону, а також до інших компонентів лікарського засобу. Гостре порушення мозкового кровообігу (геморагічний інсульт). Термінальна стадія ниркової недостатності. Хорея Хантінгтона.

*Спосіб застосування та дози.* Лікарський засіб у вигляді ін'єкційного розчину застосовувати у гострих випадках або при неможливості застосування пероральних форм пірацетаму.

Лікарський засіб застосовувати внутрішньовенно (вводити повільно, протягом кількох хвилин) або у вигляді інфузії (застосовувати протягом 24 годин безперервно).

Лікарський засіб застосовувати дорослим.

Лікування станів, що супроводжуються погіршенням пам'яті, когнітивними розладами.

Початкова добова доза становить 4,8 г протягом першого тижня лікування. Зазвичай дозу слід розподіляти на 2-3 введення. Підтримуюча доза становить 2,4 г на добу. У подальшому можливе поступове зниження дози на 1,2 г на добу.

*Пакування.* По 20 мл в ампулах. По 10 ампул в пачці.

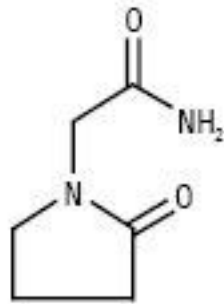
*Категорія відпуску.* За рецептом.



**Таблиця 3.2 – Склад препарату Пірацетам (*Pyracetamum*), розчин для ін'єкцій 20 %**

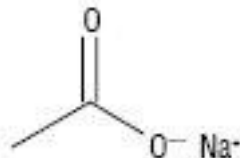
Сировина	Склад на 1 л розчину
Пірацетаму	200 г
Натрію ацетату (натрію ацетат тригідрат)	1,0 г
Оцтової кислоти (до pH 5,8)	290 – 310 г/л
Води для ін'єкцій	до 1 л

*Пірацетам* (2-оксо-1-піролідін-ацетамід) — білий або майже білий порошок. Вміст: 98% ~ 102%. Формула:  $C_6H_{10}N_2O_2$ . Мол. м. 142,16.



Пірацетам є циклічною похідною нейромедіаторної гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), використовується для лікування широкого кола когнітивних розладів. Щільність: 1,239 г/см<sup>3</sup>. Точка кипіння: 408,3 ° С при 760 мм рт. ст. Індекс рефракції: 1,523. Температура спалаху: 200,8 ° С [47].

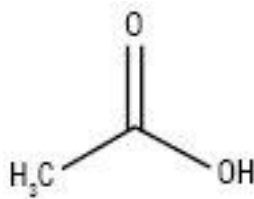
*Натрію ацетат тригідрат* — безбарвні прозорі кристали або кристалічний гранульований порошок із легким запахом оцтової кислоти. Формула:  $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ . Мол. м. 136,1. CAS № 6131-90-4.



Гігроскопічний; розчинний у воді 1:0,8, в етанолі (95%) 1:20; Тпл — 58<sup>0</sup>С; питома вага — 1,53. Натрій ацетат використовують як частину буферної системи в поєднанні з оцтовою кислотою з метою підвищення протимікробних властивостей. Натрій ацетат вступає в реакцію з кислотними та основними

компонентами, а також реагує з фтором, нітратом калію і дикетеном. Натрій ацетат отруйний, якщо вводиться в/в, помірно токсичний при вживанні внутрішньо й подразнює шкіру та очі. При потраплянні в очі та на шкіру необхідно їх промити великою кількістю води. Вдихання пилу може викликати проблеми з легеневиими шляхами. При роботі з натрій ацетатом рекомендується використовувати рукавички і захисні окуляри. При нагріванні до температури розкладання Натрій ацетат виділяє токсичний дим  $\text{NaO}_2$ . Натрій ацетат слід зберігати в герметичних контейнерах [48].

*Кислота оцтова льодова* ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ) — кристалічна маса або прозорий безбарвний леткий розчин з гострим запахом. CAS64–19–7.



Одержують окисненням ацетальдегіду за наявності магнію ацетату (кобальту ацетату або купруму ацетату) або рідкофазним окисненням бутану. Властивості: рН — 2,4 (1 М водний розчин), рН — 2,9 (0,1 М водний розчин), рН — 3,4 (0,01 М водний розчин);  $T_{\text{кип.}}$  — 118 °С;  $T_{\text{займ.}}$  — 39 °С (у закритій посудині), 57 °С (у відкритій посудині);  $T_{\text{пл.}}$  — 17 °С; питома вага — 1,045; змішується з етанолом, етером, гліцерином, водою, жирними та етерними оліями. Взаємодіє з речовинами лужної природи. Кислота оцтова льодова використовується у комбінації з натрію ацетатом застосовується як регулятор рН у складі буферних розчинів. Проявляє антибактеріальні та протигрибкові властивості. Кислота оцтова льодова є нетоксичною та не подразливою речовиною, але її розчини в концентрації понад 50% є корозійно активними, здатні викликати опіки шкіри, очей, слизових носа та ротової порожнини. Зберігають у герметичних контейнерах у сухому, прохолодному місці [49].

*Вода для ін'єкцій* (*Aqua ad iniectabilia*,  $\text{H}_2\text{O}$ ) — прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. Мол. м. 18,02.

Повинна відповідати вимогам, що висуваються до води дистильованої, й бути апірогенною. Воду для ін'єкцій «in bulk» одержують із води питної або води, очищеної шляхом дистиляції згідно з валідованими методиками та процедурами при регулярному контролі її питомої електропровідності та мікробіологічної чистоти у процесі виробництва. Одержання води для ін'єкцій здійснюється в асептичних приміщеннях. Для цього використовують термокомпресійні аквадистилятори або установки зворотного осмосу, частини яких, що контактують із водою, виготовлені з нейтрального скла, кварцу або відповідного металу. Контролюють і відстежують загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів. Межа, яка вимагає вживання заходів: 10 життєздатних аеробних мікроорганізмів у 100 мл. Вода для ін'єкцій «in bulk» має витримувати випробування на нітрати — не більше 0,00002% (0,2 мм рт. ст.), важкі метали — не більше 0,00001% (0,1 мм рт. ст.) та бактеріальні ендотоксини — менше 0,25 МО/мл.

Зберігають і використовують в умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів і уникати будь-яких інших забруднень. Максимальний термін зберігання — 24 години в асептичних умовах. Не повинна містити жодних додаткових речовин. Повинна відповідати усім вимогам ДФУ до чистоти та стерильності. Використовується як розчинник [50].

**Таблиця 3.3 – Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів**

Найменування сировини	Показники, обов'язкові для перевірки	Функціональне призначення	Примітки
<b><u>Основна сировина</u></b>			
Вода для ін'єкцій	Опис, водневий показник середовища, сухий залишок, діоксид вуглецю, аміак, нітрати і нітриди, хлориди, сульфати, кальцій і магній, залізо, важкі метали, речовини, що відновлюються, пірогенність, мікробіологічна чистота, використання і зберігання	Розчинник	Для одержання розчину
Натрію ацетат	Кристалічний гранульований порошок, зовнішній вигляд, масова частка сульфатів, упаковка, маркування	Частина буферної системи	Для одержання розчину

## Продовження таблиці 3.3

Найменування сировини	Показники, обов'язкові для перевірки	Функціонал. призначення	Примітки
Оцтова кислота	Опис, розчинність, ідентифікація, кольоровість розчину, хлориди, сульфати, кальцій, важкі метали, сульфатна зола, кількісне визначення, пакування, маркування, умови зберігання, термін придатності	Частина буферної системи	Для одержання розчину
Пірацетам	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість розчину, кольоровість розчину, супровідні домішки, залишкові кількості органічних розчинників, вода, сульфатна зола, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, зберігання, термін придатності	Діюча речовина	Для одержання розчину
<b><u>Допоміжна сировина</u></b>			
Азотно-повітряна суміш	Відповідність параметрам якості АНД	Інертний газ	Для передачі розчинів по трубопроводам
Вода очищена	Опис, рН, речовини, що окислюються, хлориди, нітрати, сульфати, амоній, кальцій і магній, важкі метали, залишок після випаровування, мікробіологічна чистота, електропровідність	Підготовка дезгозчинів, обробка приміщень, обладнання	Для підготовки дезгозчинів, обробки приміщень, обладнання
Водню перекіс	Відповідність параметрам якості АНД	Дез обробка приміщень, обладнання	Для дезінфекції
Засоби синтет. миючі	Зовнішній вигляд, маркування	Миючий засіб	Для прання одягу
Мікробак форте	Відповідність параметрам якості спеціфікації	Дезінфікуючий засіб	Для дезінфекції
Мило туалетне	Зовнішній вигляд, маркування	Миючий засіб	Для рук
Спирт етиловий ректифікований	Колір, запах, об'ємна частка етилового спирту, упаковка, маркування	Дезінфікуючий засіб	Дезінфікуючий засіб
Спирт етиловий ректифікований технічний	Зовнішній вигляд, запах, об'ємна частка етилового спирту, упаковка, маркування	Дезінфікуючий засіб	Дезінфікуючий засіб

## Продовження таблиці 3.3

Найменування сировини	Показники, обов'язкові для перевірки	Функціональне призначення	Примітки
<b><u>Матеріали</u></b>			
Ампули	Зовнішній вигляд, розміри, тип, термічна і хімічна стійкості, форма, пакування, маркування	Первинна упаковка	Для упаковки
Етикетка	Відповідність параметрам якості специфікації	Маркувальний матеріал	Для маркування
Інструкція для медичного застосування	Положення поля друку, текст, якість друку, умови зберігання, розміри, пакування, маркування	Інформаційний матеріал	Для групової упаковки
Індикатори стерилізації	Зовнішній вигляд, маркування	Матеріал для контролю	Для контролю стерилізації
Ліпка стрічка	Зовнішній вигляд, пакування, маркування	Пакувальний матеріал	Для оклеюван. групової упаковки
Пачки картонні	Відповідність параметрам якості	Матеріал для упаковки	Для упаковки
Тара чарункова	Зовнішній вигляд, розміри, форма, маса, маркування, щільність укладання флаконів	Матеріал для упаковки	Для упаковки
Фільтруючі елементи	Зовнішній вигляд, маркування	Фільтруючий матеріал	Для фільтрації
Ящики картонні	Зовнішній вигляд, матеріал, розміри, комплектність, пакування, маркування	Для групового пакування	Для упаковки

### Продовження таблиці 3.3

Найменування сировини	Показники, обов'язкові для перевірки	Функціональне призначення	Примітки
<b><u>Напівпродукти</u></b>			
Пірацетам розчин для ін'єкцій приготовлений	Опис. Прозорість. Кольоровість. рН. Кількісне визначення.	розчин для ін'єкцій приготовлений	Для одержання готового ЛЗ
Ампули з розчином	Об'єм наповнення: для ампули по 20 мл не менше 20,6 мл. Якість запайки: відсутність гачків, взуття, пригару.	Ампули з розчином	Напівпродукт
Ампули з розчином простерилізовані	Герметичність запайки. Прозорість. Кольоровість. рН. Механічні включення. Стерильність. Бактеріальні ендотоксини. Має витримувати випробування. Аномальна токсичність. Має бути нетоксичним. Кількісне визначення.	Ампули з розчином простерилізовані	Напівпродукт

### 3.3. Вимоги до технологічного обладнання

Усе технологічне обладнання разом із засобами обслуговування повинно бути розміщено таким чином, щоб була можливість для проведення обслуговування та ремонтних робіт поза чистою зоною. Після установки проводиться дезінфекція або стерилізація.

Не допускається, щоб через перегородку, що відокремлює зону класу А або В від виробничої зони з нижчою чистотою повітря, проходила стрічка конвеєра за винятком випадків, коли сама стрічка безупинно стерилізується (наприклад, у тунелі для стерилізації).

Проектування обладнання з водопідготовки та водорозподілу здійснюють з метою забезпечити надійне постачання води відповідної якості. Проектна потужність не може перевищуватися. Виготовлення і розподіл, а також зберігання води для ін'єкцій виконують у спосіб, який запобігає росту мікроорганізмів, ує може бути постійна циркуляції за  $t \geq 0^\circ\text{C}$ .

Все обладнання (таке, як стерилізатори), системи обробки та фільтрації повітря, душники і газові фільтри, системи обробки, утворення, зберігання і розподілу води мають підлягати валідації та плановому технічному обслуговуванню; на їх повторне введення в дію має бути виданий дозвіл [14].

Оскільки, відповідно до GMP, існують такі типи стерильної продукції, як лікарські засоби, що підлягають стерилізації, та лікарські засоби, вироблені в асептичних умовах, то на цій градації базується підхід до конструювання виробничих приміщень, валідації технологічних процесів, вибору відповідних класів чистоти для різних операцій та стадій процесу. Загальні вимоги GMP щодо виробництва стерильної продукції передбачають наявність чистих зон, доступ персоналу та/або надходження матеріалів, обладнання яких має відбуватися через повітряні шлюзи. Чисті зони класифікуються відповідно до необхідних характеристик. Кожна технологічна операція потребує певного класу чистоти у функціонуальному стані для мінімізації ризику контамінації частинками або мікроорганізмами, у тому числі й ризику перехресної контамінації. Ці зони або приміщення проектується таким чином, щоб забезпечувати певний клас чистоти в оснащеному та функціонуючому стані.

Загальний перелік обладнання для виробництва стерильного лікарського засобу Пірацетам, розчин для ін'єкцій, наведено в таблиці 3.4.

**Таблиця 3.4 – Специфікація обладнання**

Найменування	Кількість одиниць	Технічна характеристика
1	2	3
Реактори	1	Виробництво: ТОВ «Кабельфармтехніка», м. Черкаси. Циліндричний, вертикальний зі сферичним днищем і плоскою кришкою. V=1100л типа «статор-ротор» з тепло-обмінною та ізотермічною рубашками. Оснащений рівнеміром, мішалкою дволопасною, дворівневою. Об'єм: 1100 л. Частота обертання: 3000 об./хв.
	1	Реактор-1100 для розчинів. Тип мішалки - якірна. Об'єм: 1100 л. Клапан (clamp Dn 50) та механізмом ручного дистанційного керування. Виробник: «Промвіт», Черкаси

## Продовження таблиці 3.4

1	2	3
Машина для миття	1	Мийно-сушильна машина Automatic Washing Machine LX-40, виробник WINLONG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD (Китай). Вага, кг: 2400. Витрати води, м <sup>3</sup> /год. - 1. Сталь н/ж AISI 316L. Навантаження: 15.7кВт (380В, 50Гц, 3-фазна, 5-провідна)
Сушильно-стерилізаційний тунель	1	Тунельний стерилізатор прохідний з рухомою металевною стрічкою, корисна ширина сітки конвеєра, мм: 600; оснащений теплоелектро-нагрівачами. Потужність блоку нагрівачів, кВт: 27. Оснащений регулюючим пристроєм та контролюючим приладом для автомат. відключення. Продуктивність, ампул за год.: від 9000 до 13000. Габаритні розміри, мм: 3750x1500x2400. Укомплектований фільтрами для очищення повітря. Виробник: «Klenzaid», Індія
Машина для наповнення та запайки ампул	1	Машина для наповнення та запаювання скляних ампул вакуумного наповнення ємністю 1, 2, 5, 10 та 20 мл. Роторна, стаціонарна. Потужність, Вт: 250. Продуктивність, ампул/год.:6000-7000. Розміри, мм: 840x700x650. Відповідає GMP. Виробник: «Промвіт», Черкаси
Пробовідбірник	1	Пробовідборник Novartos Multi Burkle; діам., мм:25
Ємності	3	Бачок із кришкою
Ваги	1	Ваги електронні WLC 20/C/1. Межа зважування 20000 г. Дискретність 0,1 г. Абсолютна погрішність ±0,1 мг. Мінімальна межа 5 г. Платформа, мм: 195x195. Компенсація тари. Робоча температура: від +15 до +30°C. Клас точності згідно ДСТУ EN 45501-II. Виробник: Польща ТМ Radwag.
Ваги	1	Ваги медичні промислові електронні ТВ1-150-50-12р. Межа зважування: 150 кг. Дискретність, г: 50. Розмір, мм: 600x700. Нержавіючий майданчик. Робота від мережі. Робота від акумулятора - опція на замовлення. Підсумовування. Тарування. Індикатор розміщується на стійці або спереду на пластині. Підвищений захист від навантаження. Інтерфейс RS-232 для підключення до ПК. Температура роботи: від -10 до +40°C. Датчик із ступенем захисту IP65 – 1 шт. Індикатор ТВП-12ер у пластиковому корпусі, ступінь захисту IP40. Виробник: Україна



## Продовження таблиці 3.4

1	3	4
Фільтраційна установка	1	Вертикальний однопатронний Ультипор № 66, тип SASMO11G23BJV. Висота, мм: 254. Діаметр, мм: 70. Площа фільтрації, м <sup>2</sup> : 1,0. Фільтруючий елемент - патрон «Pall» тип AB1NX7PY1H4. Номінальна товщина фільтрації, мкм: 0,45. Виробник: фірма «Pall», Німеччина
	1	Вертикальний, однопатронний Ультипор № 66, тип SASMO11G23BJV. Висота патрона, мм: 254, діаметр, мм: 70. Площа фільтрації, м <sup>2</sup> : 2,0. Стерилізуючий елемент - патрон «Pall» AB1NF7PVJ Номінальна товщина фільтрації, мкм: 0,2. Виробник: фірма «Pall», Німеччина
Стерилізатор	1	Стерилізатор насиченої пари. Об'єм камери: від 195 л до 10000 л. Виробник: Steelco SpA, Італія
Візок пересувний для стерилізації касет з ампулами	1	Температура стерилізатора 125°C. Сталь AISI304. Виробник: «Промвіт», Черкаси
Столи для перегляду	2	Прямокутний, покритий пластиком. Габаритні розміри, мм: 800x800x700. Виробник: Чехія
Машина для наклеювання етикеток	1	Тип PL-510. Призначена для наклеювання липких етикеток-самоклейок на ампули. Швидкість наклеювання, амп. за год.: 6000. Габаритні розміри, мм: 2000x910x1330. Напруга живлення, В: 220, частота, Гц: 50, однофазне. Тиск стисненого повітря для принтера, МПа: від 0,4 до 0,6. Виробник: ESJ LIMITED, США
Автоматична лінія для упаковки в пачки	1	Наносить номер серії, термін придатності. Виробництво: 150 шт./хв. Виробник: Precision, Індія.
Машина пакувальна	1	Для пакування пачок в коробки. З панеллю керування. Виробництво: 130-140 пачок/год. Потужність 2 кВт. Розмір: 1080x800x1130. Виробник: Ізраїль.

### 3.4. Технологічна схема

Технологічна схема виробництва ЛЗ Пірацетам, розчин для ін'єкцій наведена на рис. 3.2.

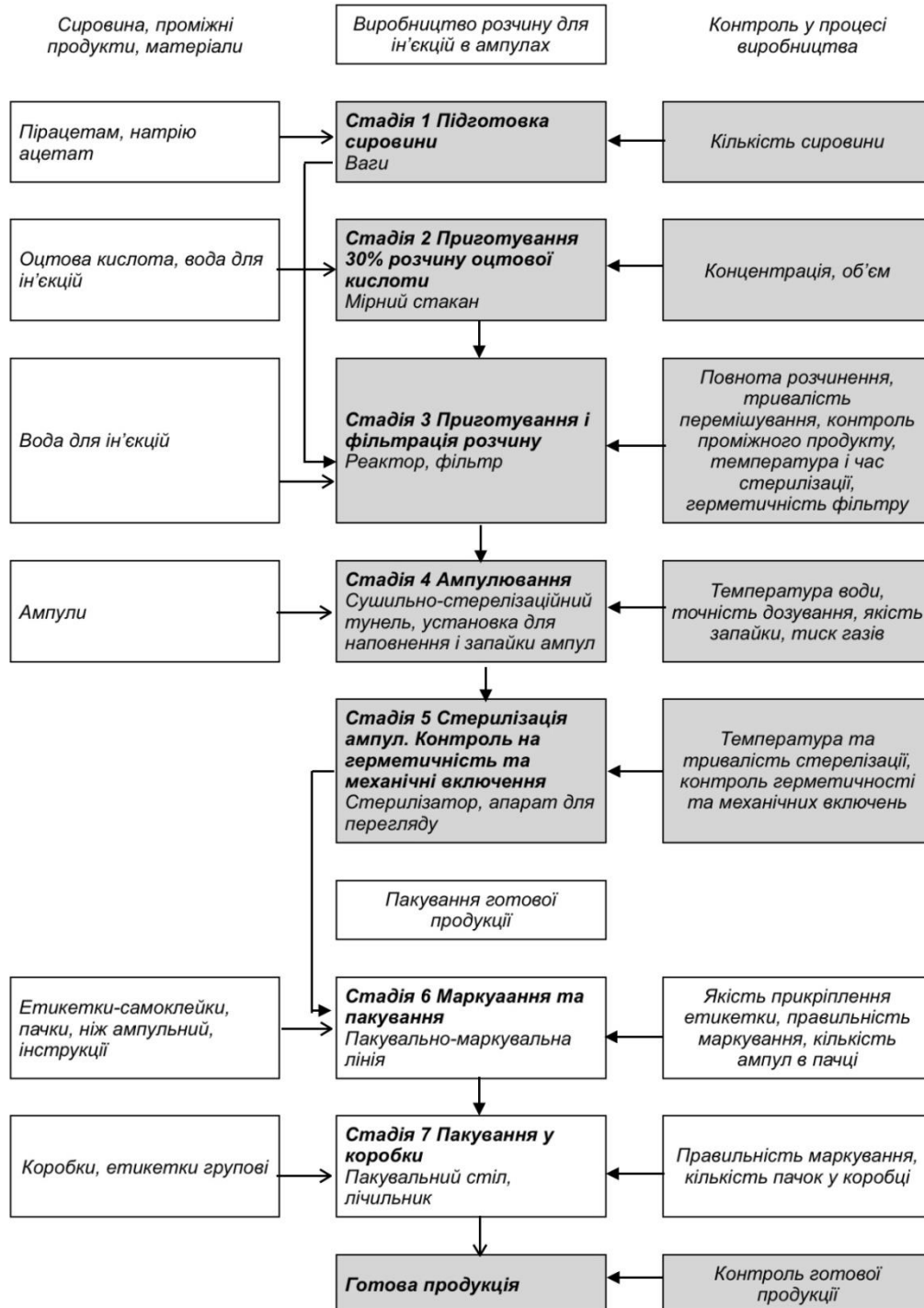


Рисунок 3.2 – Технологічна схема виробництва

Примітка: сірим кольором позначено критичні стадії та критичні точки в процесі виробництва.

### 3.5. Опис технологічного процесу

Розрахунок сировини на 800,0 л розчину при наповненні ампул по 20,6 мл і допустимих відхилення виходу готового продукту від 37500 до 36500 ампул по 20 мл здійснимо в табл.3.5. Густина розчину  $1,044 \text{ г/см}^3$ .

**Таблиця 3.5 – Розрахунок сировини**

Сировина	Склад на 1 л розчину, кг	Виробнича рецептура на 800,0 л розчину
		Маса компонентів, кг
Пірацетаму	0,200	160,0
Натрію ацетату (натрію ацетат тригідрат)	0,001	0,8
Оцтової кислоти (290 – 310 г/л)	до рН 5,8	0,161 (0,155 л)
Води для ін'єкцій	до 1 л	674,24
<b>Всього:</b>		<b>835,2</b>

Маса компонентів в кг (835,2 кг) при перерахунку (густина при  $20^\circ\text{C}$   $1,044 \text{ г/см}^3$ ) відповідає об'єму компонентів в л (800,0 л). Густина оцтової кислоти (290 – 310 г/л) –  $1,0384 \text{ г/см}^3$ .

**Таблиця 3.6 – Матеріальний баланс Пірацетам розчин для ін'єкцій 20% по 20 мл в ампулах**

Витрачено				Одержано			
Найменування сировини та напівпродуктів	Кількість			Найменування кінцевого продукту та відходів	Кількість		
	кг	л	шт		кг	л	шт
<b>Сировини:</b>				<b>Готового продукту:</b>			
Пірацетаму	160,0	-	-	Пірацетаму, розчину для ін'єкцій 20 % в ампулах по 20 мл	806,49-784,98	772,5-751,9	37500-36500
Натрію ацетату	0,8	-	-	в пачках з інструкцією для медичного застосування	-	-	3750-3650
Оцтової кислоти (290 – 310 г/л)	0,161	0,155	-	в ящиках по 12 шт.	-	-	312-304
Води для ін'єкцій	674,24	-	-	<b>Втрат:</b>			
				Пірацетаму, розчину для ін'єкцій 20 %	28,71-50,22	27,5-48,1	-
<b>Матеріалів:</b>				<b>Відходів:</b>			
Етикеток-самоклейок	-	-	38062	Етикеток-самоклейок	-	-	562-1562
Ампул 20 мл	-	-	39375	Ампул 20 мл (склобій)	-	-	1875-2875
Інструкції для медичного застосування	-	-	3800	Інструкцій для медичного застосування	-	-	50-150
Пачок	-	-	3800	Пачок	-	-	50-150
Ящиків із гофрокартону	-	-	314	Ящиків із гофрокартону	-	-	2-10
Етикеток для групового пакування	-	-	318	Етикеток для групового пакування	-	-	6-14
<b>Разом:</b>	<b>835,2</b>	<b>800,0</b>	<b>-</b>	<b>Разом:</b>	<b>835,2</b>	<b>800,0</b>	<b>-</b>

### *Вхідний контроль сировини та матеріалів*

Вся сировина, допоміжні та пакувальні матеріали поступають в цех складської та транспортної логістики (ЦСтаТЛ) у відповідності до СОП «Порядок приймання, зберігання та відпуску продукції зі складу». Вся сировина, допоміжні та пакувальні матеріали, що надходять на виробництво, проходять вхідний контроль якості у відділі контролю якості (ВКЯ) у відповідності з вимогами «Контроль якості продукції». Відбір проб для проведення вхідного контролю сировини і матеріалів здійснюється відповідно до вимог СОП «Порядок відбору проб сировини, їх маркування, реєстрації та передачі на контроль у лабораторії ВКЯ» зі змінами та згідно інструкцій відбору проб «Відбір проб допоміжних речовин», «Відбір зразків поштучної тари для пакування лікарських засобів», «Відбір зразків первинної рулонної упаковки для лікарських засобів», «Відбір зразків друкованої та пакувальної продукції для лікарських засобів». Після відбору проб сировина ідентифікується картками «Карантин» до отримання результатів аналізу ВКЯ та дозволу на використання. Сировина та матеріали до отримання дозволу на використання зберігаються на складі ГПСіМ в умовах, відповідно до вимог СОП «Порядок приймання, зберігання та відпуску продукції зі складу».

Сировину замовляють зі складу сировини згідно вимог СОП «Порядок замовлення цехом і передачі із складу у виробництво сировини і матеріалів».

На виробництво сировину направляють у супроводі протоколу аналізу з дозволом ВКЯ на його використання, що визначають етикеткою «Дозволено до використання», найменування сировини і її кваліфікація, номер серії та ін.

Сировина та матеріали, замовляються в цех в кількостях, достатніх для забезпечення безперебійної роботи протягом доби. Сировина та матеріали поступають на виробництво згідно СОП «Порядок переміщення сировини та допоміжних матеріалів зі складу в «чисту» зону виробничих ділянок».

Кількість отриманої та витраченої на виробництво сировини контролюють і записують в журналі обліку сировини та в протоколі виготовлення серії.

Залишки сировини маркують з вказівкою кількості залишку і останньої дати відбору речовини. Упаковані залишки сировини, що має температуру зберігання 15-25 °С зберігаються в приміщенні «Матеріальний шлюз – комора сировини», іншу сировину передають в приміщенні зберігання сировини.

*Серією препарату вважається кількість продукції яка одержана в реакторі і пройшла всі стадії технологічного процесу.*

Приміщення та обладнання ідентифікують згідно СОП «Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками».

*Опис стадій технологічного процесу*

*Стадія 1. Підготовка сировини*

Перед початком процесу майстер присвоює номер серії та визначає термін придатності згідно СОП «Порядок присвоєння номеру серії і терміну придатності продукції».

Сировина проходить вхідний контроль у ВКЯ, та поступає на виробництво з протоколами аналізу та ідентифікаційними картками «Дозволено до використання».

Сировина поступає на виробництво через матеріальні шлюзи, де звільняється від вторинної упаковки і поступає до приміщення вагової (клас С). Всі компоненти лікарського засобу зважують на вагах «Порядок проведення зважування сировини на виробничій дільниці виробництва ін'єкційних препаратів цеху».

На вагах зважують Пірацетам у кількості 160,00 кг і натрію ацетат 0,80 кг.

*Стадія 2. Приготування 30 % розчину оцтової кислоти*

При необхідності готують 30 % оцтову кислоту, або використовують раніше приготований розчин.

*Стадія 3. Приготування і фільтрація розчину*

У підготовлений реактор з трубопроводу дозують воду для ін'єкцій і за допомогою рубашки доводять до температури 15-25 °С. У воді для ін'єкцій при перемішуванні послідовно розчиняють натрію ацетат, пірацетам і додають 30 % розчин оцтової кислоти для встановлення потрібного рН. Розчин

перемішують при обертанні мішалки 250-370 об/хв. та перевіряють повноту розчинення компонентів розчину та рН. Коригування рН здійснюють 30 % розчином оцтової кислоти.

Після повного розчинення інгредієнтів відбирають пробу напівпродукту згідно СОП «Порядок відбору проб рідких напівпродуктів» для аналізу. Аналіз проводять згідно СП (опис, прозорість, кольоровість, рН, кількісне визначення пірацетаму). Результати заносяться до Технологічної інструкції/Протоколу виготовлення серії (ТІ/ПВС). Після отримання протоколу з позитивними результатами аналізів, майстер дає дозвіл на подальше використання напівпродукту у виробництві.

Розчин з реактора за допомогою стисненого азоту подають через фільтраційну установку (через фільтри патронного типу з діаметром пор 1 мкм та 0,45 мкм) у реактор. Відфільтрований розчин передавлюють стерильним азотом на установку наповнення і запайки ампул.

Фільтраційні установки контролюються на герметичність згідно СОП «Порядок перевірки цілісності стерилізуючих фільтрів на виробничих дільницях цеху».

#### *Стадія 4 Ампулювання*

Процес проводиться у приміщенні «Приміщення наповнення та запайки ампул, завантаження стерилізатору» (клас чистоти С / в локальній зоні наповнення та запайки ампул з ламінаром – клас чистоти А) та у приміщенні «Приміщення сортування, миття, сушки та стерилізації ампул» (клас чистоти D).

Ампули поступають на миття з протоколом аналізу та дозволом ВКЯ на їх використання. Перед миттям ампули, ємністю 20 мл, переглядають візуально та відбраковують з видимими відхиленнями геометричних розмірів, зі сколами та механічними забрудненнями. Далі завантажують у машину для миття ампул. Миють та ополіскують ампули водою для ін'єкцій з температурою 60-70°C, що поступає з трубопроводу. Після миття ампули по транспортеру подаються на

сушку та стерилізацію. Склобій та браковані ампули направляють на утилізацію згідно СОП «Порядок поводження з відходами».

Ампули сушать та стерилізують при температурі 260-280°C протягом 30-40 хвилин у сушильно-стерилізаційному тунелі. Після стерилізації ампули по транспортеру передаються на установку для наповнення та запайки ампул.

Перед подачею на розлив, розчин фільтрують на фільтраційній установці (через фільтр стерилізуючої фільтрації з діаметром пор 0,2 мкм).

Фільтраційні установки контролюються на герметичність згідно СОП «Порядок перевірки цілісності стерилізуючих фільтрів на виробничих дільницях цеху».

Ампули наповнюють та запаюють під ламінаром (клас чистоти А) на установці для наповнення та запайки ампул. Об'єм наповнення ампул регулює наповнювач дозуючим пристроєм і періодично перевіряє протягом роботи згідно СП. Об'єм наповнення ампул повинен становити не менше 20,6 мл. Під час процесу постійно контролюється якість запайки ампул та тиск газів. Результати та час контролю фіксують у ПВС.

Наповнені ампули складаються у касети та передаються на стерилізацію.

Забраковані ампули з розчином збирають у ємкості з ідентифікаційною карткою «Брак» і направляють на утилізацію згідно СОП «Порядок поводження з відходами».

*Стадія 5. Стерилізація ампул з розчином та перевірка їх на герметичність та механічні включення*

Процес здійснюють у приміщенні «Приміщення наповнення та запайки ампул, завантаження стерилізатору» класу чистоти С, у приміщенні «Приміщення вивантаження стерилізатора» класу чистоти К та у приміщенні «Приміщення перегляду ампул» класу чистоти К.

Запаяні ампули з розчином стерилізують та перевіряють на герметичність за допомогою індикатора у стерилізаторі. Параметри стерилізації – 30 хвилин при температурі 120-123 °С.



Далі проводять контроль напівпродукту згідно (опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супровідні домішки, номінальний об'єм, стерильність, бактеріальні ендотоксини, аномальна токсичність, кількісне визначення пірацетаму). Відбір проб напівпродукту для аналізу здійснюється згідно «Порядок відбору проб ін'єкційних лікарських засобів в ампулах і флаконах цеху».

Далі проводять перегляд ампул з розчином на механічні включення згідно з «Порядок проведення контролю на механічні включення препаратів в ампулах та флаконах» на установці для перегляду ампул. Переглядачі ампул здійснюють I ступінь контролю – суцільний контроль ампул (100%), далі майстер проводить II ступінь контролю – внутрішній вибірковий контроль (250 ампул). III ступінь контролю – контроль ВКЯ (перва та/або друга вибірка). Відбір проб напівпродукту для аналізу здійснюється згідно «Порядок відбору проб ін'єкційних лікарських засобів в ампулах і флаконах цеху».

Стерильність продукту забезпечується стерилізацією обладнання та з'ємних частин обладнання, фільтрацією розчину через фільтри стерилізуючої фільтрації та стерилізацією розчину в ампулах у стерилізаторі.

Ампули після перегляду передають у картонних коробах на маркування та пакування.

Забраковані ампули з розчином збирають у ємкості з ідентифікаційною карткою «Брак», яку ізолюють в окреме приміщення для зберігання браку, а потім направляють на подрібнення. Розчин розбавляють водою та зливають в хімканалізацію, склобій збирають в спеціальні контейнери з відповідною ідентифікаційною карткою для подальшого направлення на захоронення на полігонах згідно «Порядок поводження з відходами».

#### *Стадія 6 Маркування та пакування*

Укладальник встановлює набір цифр, з яких складається номер серії та термін придатності препарату в маркувальній пристрої пакувальної лінії та ручний маркувальний штамп згідно СОП. Майстер перевіряє вірність номеру серії та терміну придатності та фіксує результати контролю в ППС.

При пакуванні ампул у пластикову вкладку процес проводиться у приміщенні «Приміщення пакування» (Клас К) .

Ампули з розчином маркують етикетками-самоклейками на автоматі. На етикетки-самоклейки наносять номер серії та термін придатності. Контролюють якість маркування, вірність та чіткість номеру серії та терміну придатності.

Промарковані ампули по 5 шт. вкладають у пластикові вкладки на автоматі. Контролюють цілісність упаковки, температуру формуючих плит, відсутність незаповнених чарунок.

Заповнені ампулами, пластикові вкладки, разом з інструкцією для медичного застосування, вкладають по 2 шт. у пачки, на автоматі. На пачки наносять номер серії та термін придатності. Контролюють якість пакування, комплектність пачок, вірність та чіткість нанесення номеру серії та терміну придатності.

#### *Стадія 7. Пакування у коробки*

Упаковані пачки вкладають у групову тару на автоматі. На етикетки для групового пакування наносять номер серії та термін придатності. Протягом процесу контролюють чіткість та вірність нанесення номеру серії та терміну придатності, кількість пачок у ящику та якість пакування.

Всі дії з невикористаними та забракованими пакувальними матеріалами проводити згідно «Порядок обліку, зберігання та знешкодження друкованих пакувальних матеріалів».

Готову запаковану продукцію передають на карантинний склад.

В процесі пакування відбирають пачки з ампулами для контролю у ВКЯ та архіву. Кількість лікарських засобів у пробах для контролю готового препарату та архівного зберігання встановлюється відповідно до «Норм відбору проб субстанцій і ГЛЗ», затверджених директором з якості.

Під час проведення технологічного процесу проводять записи Технологічній інструкції/ Протоколу виготовлення серії (ТІ/ПВС) та Інструкцій з пакування/ Протоколу пакування серії (ІІ/ППС).

Відходи виробництва (розчин, забраковані ампули з розчином, папір, скло, поліетилен тощо) направляють на знищення згідно СОП.

### **3.6. Контроль виробництва**

Контроль якості готової продукції здійснюється згідно АНД. Усі показники якості готової продукції повинні відповідати вимогам АНД.

Серія продукції, яка пройшла повний технологічний цикл, промаркована і упакована відповідно до вимог НД і специфікацій, пред'являється на приймальний контроль у ВКЯ. При прийомі серії готової продукції контролером ВКЯ вибірково перевіряється зовнішній вигляд лікарського засобу, якість упаковки і маркування, їх відповідність вимогам АНД.

ТІ/ПВС та ІІ/ППС проходять аналіз згідно СОП «Порядок складання і аналізу досьє на серію та видача дозволу на реалізацію» у відділі організації виробництва (ВОВ) та відділі управління якістю (ВУЯ).

На період контролю на відповідність АНД готову продукцію передають на карантинне зберігання на склад до моменту отримання Сертифікату якості. На карантинному зберіганні продукція зберігається на піддонах з ідентифікаційною карткою «Карантин» в захищеному від світла місці при температурі від 15 °С до 25 °С.

При отриманні позитивних результатів аналізу досьє серії та відповідності усіх показників якості продукції вимогам АНД видається Сертифікат якості ВКЯ із зазначенням «Дозволено до реалізації» з підписом уповноваженої особи – директора з якості, на підставі чого проводиться заміна ідентифікаційних карток «Карантин» на картку «Дозвіл на реалізацію» та здійснюється зберігання продукції в окремому приміщенні на складі готової продукції до відправки споживачу.

Досьє серії зберігають в архіві документів підприємства не менше одного року після закінчення терміну придатності препарату, але не менше 5 років після видачі сертифікату якості.

Відповідальність за дотриманням регламенту, ТІ/ПВС та ПІ/ППС покладається на персонал дільниці згідно посадових інструкцій. Одночасно з проведенням технологічного процесу та процесу пакування відповідний персонал робить записи в протоколах.

Точки контролю виробництва лікарського препарату Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20% наведено в табл. 3.7.

**Таблиця 3.7 – Контроль виробництва Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20%**

№ контр. точки	Об'єкт контролю і параметр перевірки	Метод контролю	Регламентований норматив
1	2	3	4
<i>СТАДІЯ 1. ПІДГОТОВКА СИРОВИНИ</i>			
К 1.1	Маса сировини: Пірацетам; Натрію ацетат	Ваговий	160,0 кг 0,8 кг
<i>СТАДІЯ 2. ПРИГОТУВАННЯ 30% РОЗЧИНУ ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ</i>			
К 2.1	Концентрація розчину	Хімічний	30 %
К 2.2	Об'єм розчину оцтової кислоти	Вимірювання	0,5 л
<i>СТАДІЯ 3. ПРИГОТУВАННЯ ТА ФІЛЬТРАЦІЯ РОЗЧИНУ</i>			
К 3.1	Вода для ін'єкцій: Темпер-ра, °С	Термометр	15-25
К 3.2	Приготування розчину: час перемішування, хв.	Візуально, годинник	15-20
К 3.3	Розчин: прозорість кольоровість рН вміст, г/мл: пірацетаму	Візуально рН-метр	прозорий безбарвний 5,8  від 0,19 г до 0,21 г в 1 мл
К 3.4	Фільтрація розчину: тиск, МПа	Манометр	Не більше 0,1
К 3.5	Фільтраційна установка: герметичність стерилізуючого фільтру	У відповідності «Перевірка герметичності фільтру стерилізуючої фільтрації»	Герметичний

## Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
<i>СТАДІЯ 4. АМПУЛЮВАННЯ РОЗЧИНУ</i>			
К 4.1	Режим миття ампул: Темпер-ра, °С	Автоматич. режим	60-70
К 4.2	Стерилізація: Темпер-ра, °С Тривалість, хв.	Автоматич. режим	260-280° 30-40
К 4.3	Контроль наповнення ампул: об'єм, мл	Кожну годину	Не менше 20,6
К 4.4	Контроль якості запайки ампул	Візуальний	Відсутні: тріщини, гачки, прикипи скла, здуття, пригари
К 4.5	Фільтраційна установка: герметичність стерилізуючого фільтру	У відповідності «Перевірка герметичності фільтру стерилізуючої фільтрації»	Герметичний
К 4.6	Контроль тиску газів, МПа: природного газу кисню азоту	Манометр	0,01-0,07 0,01-0,07 0,05-0,30
<i>СТАДІЯ 5. СТЕРИЛІЗАЦІЯ АМПУЛ З РОЗЧИНОМ. КОНТРОЛЬ НА ГЕРМЕТИЧНІСТЬ ТА МЕХАНІЧНІ ВКЛЮЧЕННЯ</i>			
К 5.1	Стерилізація: Темпер-ра, °С Час, хв.	Реєструючий прилад Автоматичний режим	120-123 30
К 5.2	Перевірка ампул на герметичність	Згідно методики з розчином концентрату індикатора	Герметичні
К 5.3	Перевірка на механічні включення: -первин. контроль (100%) -вибірковий контроль (5% від серії до 2 тис. ампул) -250 шт. від усіх інш. серій	Візуально	не більше 2% ампул з механічними включеннями

### Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
<i>СТАДІЯ 6. МАРКУВАННЯ ТА ПАКУВАННЯ АМПУЛ</i>			
К 6.1	Етикетки-самоклейки: якість нанес. серії, терм.придат.	Візуально	Відп.параметрам, оригінал-макету Відтиск чіткий
К 6.2	Комплектність, шт. : ампул інструкцій ніж ампульний	Візуально	10 1 1
<i>СТАДІЯ 7. ПАКУВАННЯ У КОРОБКИ</i>			
К 7.1	Пакування у коробку, шт.	Візуально	12
К 7.2	Готова продукція: умови зберігання	За допомогою гігрометру психометричного	В сухому, захищеному від світла місці при температурі від 15 °С до 25 °С
К 7.3	Готова продукція: якість	У відповідності з АНД Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20% по 5 мл в ампулах, 10 ампул у пачці Кожну серію	Відповідність парам.якості АНД Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20% по 5 мл в ампулах, 10 ампул у пачці

Отже, важливим етапом у підготовці до проведення валідації технологічного процесу є: визначення критичних параметрів ведення процесу, що можуть впливати на якість готового продукту, та їх допустимих відхилень; встановлення відповідних показників якості та їх критеріїв прийнятності для контролю продуктів, отриманих на кожній стадії технологічного процесу [52].

### 3.7. Валідація технологічного процесу

Валідація технологічного процесу виробництва стерильних ЛЗ потребує оцінки кожної стадії технологічного процесу ще на етапі розробки лікарського засобу, саме на ці напрямки необхідно спрямувати детальну увагу при проведенні валідації.

На рис. 3.3 наведено алгоритм валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів, методологічна основа якого полягає в наступному:

- 1) критичні параметри технологічного процесу встановлюють при фармацевтичній розробці;
- 2) встановлені параметри диференціюють на стабільні та варіабельні;
- 3) для варіабельних параметрів встановлюють допустимі відхилення;
- 4) перевіряють та підтверджують визначені параметри в точках допустимих відхилень;
- 5) проводять контроль отриманого на кожній стадії технологічного процесу продукту із встановленням допустимих меж для показників якості на етапі валідації [52].



Рисунок 3.3 – Алгоритм валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів

Параметри, які отримують за результатами здійсненої операції, мають свідчити, що процес пройшов у запланованих умовах. У такий спосіб досягається одержання даних, які дозволять гарантувати, що процес є повністю передбачуваним, контрольованим, а отриманий продукт буде мати гарантовану якість [52].

*Забезпечення виробництва водою*

Одержання води очищеної (ВО) та води для ін'єкцій (ВДІ) здійснюється згідно технологічної інструкції «Технологічна інструкція по одержанню, зберіганню та розподіленню чистих середовищ» (води очищеної, води для ін'єкцій, чистої пари), а також згідно інструкцій з експлуатації «Інструкція з експлуатації генератора стерильної пари PCG-600 та системи дегазації води очищеної», «Інструкція з експлуатації дистиляційної установки 2000S5S», «Інструкція з експлуатації системи одержання води очищеної цеху корпусу ГЛЗ», «Інструкція з експлуатації системи розподілення чистої пари», «Інструкція з експлуатації системи зберігання і розподілення води для ін'єкцій».

ВО використовують для виробництва ВДІ і чистої пари, для прання технологічного одягу. ВДІ використовується як розчинник, а також для очищення технологічного обладнання і для приготування дезінфікуючих розчинів.

ВО одержують із води питної на установці 2-х ступінчатого зворотного осмосу. ВДІ одержують із ВО на п'ятикорпусній дистиляційній установці. ВДІ подається в акумуляційний бак з провідністю не більше  $0,8 \mu\text{S}$  і температурою не нижче  $75^\circ\text{C}$ . З акумуляційної ємкості відцентровими насосами подається по автономним для кожної ділянки замкнутим розподільним контурам до точок розбору. Підтримка температури ВДІ здійснюється за допомогою окремого малого циркуляційного контуру, оснащеного теплообмінником «вода-пар», проходячи через який ВДІ повертається через розпилюючий шар назад у ємкість. Температура циркулюючої ВДІ підтримується на рівні  $75-95^\circ\text{C}$  (за винятком короткочасних періодів охолодження ВДІ для дозування в реактори). Забезпечення ділянки ВО та ВДІ здійснюється центробіжними насосами із петлі циркуляції. Циркуляція по петлі циркуляції зі швидкістю біля  $1,5 \text{ м/с}$  або  $2900 - 3100 \text{ л}$  за годину.

Відбір проб та контроль якості ВО та ВДІ здійснюється згідно СОП «Порядок і правила відбору проб та моніторингу якості води очищеної та води для ін'єкцій» та специфікації СП.

*Підготовка стисненого стерильного азоту*



Азот поступає на підприємство у цистернах. Його перекачують у балони і через фільтри попередньої фільтрації подають у трубопроводи. В трубопроводах азот знаходиться під тиском 0,2-0,25 МПа. Азот до точок використання поступає з газифікатора згідно виробничої інструкції № 25-00 «Інструкція по експлуатації та обслуговуванню газифікатора холодного криогенного». Перед подачею в реактори та машину для наповнення і запайки ампул, азот фільтрується через стерилізуючі фільтри, встановлені на зазначеному обладнанні. Заміну фільтрів проводять згідно Графіку заміни фільтрів для азоту. При заміні у графіку ставиться відмітка про її проведення.

#### *Порядок формування досьє на серію*

Формування досьє на серію проводиться відповідно до вимог СОП «Порядок складання і аналізу досьє на серію та видача дозволу на реалізацію». Досьє на серію продукції починає формуватися на виробничій ділянці з протоколів виготовлення серії та протоколів пакування серії. Досьє присвоюється номер, що відповідає номеру серії лікарського засобу. Заповнені та підписані виконавцями ПВС та ППС, а також інші протоколи, що стосуються технологічного процесу та процесу пакування, підлягають перевірці відповідальною за виробничий процес особою цеху. Перед пред'явленням серії готової продукції на приймальний контроль у ВКЯ відповідальна особа цеху здійснює передачу протоколів у відділ організації виробництва (ВОВ).

Куратор цеху ВОВ проводить аналіз пред'явлених ПВС та ППС і дає висновок щодо відповідності технологічного процесу та процесу пакування вимогам НД на титульній сторінці протоколів, після чого протоколи з актом їх передачі передаються у відділ управління якістю (ВУЯ) для комплектації та аналізу досьє. У випадку невідповідності куратор цеху ВОВ повертає досьє в цех на доопрацювання.

#### *Відомості про валідацію технологічного процесу*

Порядок проведення валідації на підприємстві відбувається згідно СОП «Порядок проведення валідації». Відповідальність за організацію та проведення

валідаційних робіт, а також затвердження валідаційних документів покладається на Директора з якості.

Об'єм валідаційних випробувань викладають у валідаційному майстер-плані. По результатах валідаційних випробувань, складаються звіти. Звіт містить короткий опис проведених робіт, оцінку отриманих результатів відносно критеріїв прийнятності, опис відхилень та невідповідностей, пропозиції по коригувальним заходам, висновки та рекомендації, в тому числі по періодичності ревалідації.

По результатам звітів та протоколів по всім етапам валідації, ВВ складає підсумковий план-звіт.

Для доказу відсутності змін валідаційного статусу виробництва, по закінченню основних валідаційних робіт здійснюється моніторинг, управління змінами та ревалідація. Якщо виявлене відхилення є критичним та для його усунення необхідно вносити зміни в обладнанні, ході технологічного процесу, характеристики готового продукту і т.д, доцільність такої зміни визначається відповідною валідацією. Крім позапланової валідації проводиться також планова ревалідація з періодичністю, яка вказується у підсумковому звіті [53].

В рамках валідації технологічного процесу виробництва препарату виконують: валідацію аналітичних методик; валідацію виробничого процесу; валідацію очистки.

*Схема валідації виробничого процесу:*

1. Вхідний контроль сировини та матеріалів (якість сировини та матеріалів).
2. Підготовка сировини (вірність дій персоналу).
3. Приготування розчину (вірність дій персоналу, температура води для ін'єкцій, допустимість ефективності змішування при найменшому проміжку часу та найменшій температурі розчину, термін зберігання приготованого розчину при максимальній температурі).
4. Фільтрація розчину (вірність дій персоналу, максимально можливий об'єм фільтрації розчину, вплив температури розчину, що фільтрується на

параметри фільтрації, тривалість фільтрації розчину та перепад тиску на фільтрі, адсорбція компонентів розчину фільтрувальним елементом, екстракція в фільтрат компонентів фільтрувального елементу при найгірших умовах експлуатації, біологічна сумісність, екстрагування пірогенів при найгірших умовах експлуатації, сумісність фільтра з найгіршими умовами експлуатації, кореляція методики перевірки на цілісність з пониженням мікробіологічного навантаження, тривалість зберігання профільтрованого розчину при максимальній температурі).

5. Підготовка ампул (вірність дій персоналу, ефективність роботи генератора УЗ для різних форматів, температура та тиск води для ін'єкцій, яке забезпечує належне миття ампул різних форматів, видалення пірогенів для різних форматів).

6. Наповнення та запайка ампул (вірність дій персоналу, відсутність окислення в ампулах, точність відцентрування голочок наповнення, точність дозування, вплив температури розчину та швидкості наповнення на якість наповнення та запайки, ефективність продавлювання крапель розчину з капіляра всередину ампули, вплив подачі кисню та газу на якість запайки, потужність розливу, вихід продукту).

7. Стерилізація ампул та випробування герметичності (вірність дій персоналу, параметри відкачування повітря перед початком нагріву, перевірка ефективності стерилізаційної процедури за допомогою біоіндикаторів, досягнення стерилізаційного ефекту для фармакопейних режимів стерилізації, ефективність перевірки ампул на герметичність, якість промивки ампул).

8. Контроль на механічні вклучення (вірність дій персоналу, якість перегляду, вихід продукту).

9. Пакування (вірність дій персоналу, якість маркування, потужність маркування, якість упаковки в пачки та ящики, потужність упаковки, вихід продукту, показники якості готово продукту).

По результатам валідаційних випробувань складаються звіти.

### Висновки до розділу 3

Стерильні лікарські засоби потребують особливого ставлення до забезпечення гарантування якості.

При виробництві стерильних лікарських засобів необхідно забезпечити відповідні умови виробництва (класи чистоти приміщень), провести моніторинг середовища по кількості часток, що знаходяться у повітрі робочої зони, перепадів тиску, кількості мікроорганізмів у повітрі та на поверхнях, мікробіологічний контроль операторів.

Обладнання, яке використовується під час виробництва, має відповідати вимогам GMP, на етапі підготовки відбувається стерилізація всіх одиниць обладнання та допоміжного устаткування. Методи стерилізації підлягають валідації, особливо — ті, що не мають відповідних описів у Державній Фармакопеї України або Європейській Фармакопеї. Перевага надається термічній стерилізації. В усіх випадках процес стерилізації має відповідати реєстраційному досьє та ліцензії на виробництво.

Технологічний процес виробництва лікарського засобу Пірацетам, розчин для ін'єкцій потребує забезпечення виробництва умовами виробництва, водою, підготовки стисненого стерильного азоту, підготовки обладнання, вхідного контролю сировини та матеріалів, контролю критичних точок на всіх стадіях виробництва.

Склад лікарського засобу Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20 % в ампулах по 20 мл на 1л розчину: пірацетаму - 200 г; натрію ацетату тригідрату - 1 г, оцтової кислоти льодової - 290-310 г/л (до рН 5,8) , води для ін'єкцій - до 1 л.

Технологічний процес виробництва ЛЗ Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20 % включає наступні стадії: підготовка сировини; приготування 30% розчину оцтової кислоти; приготування й фільтрація розчину; ампулювання; стерилізація ампул, контроль на герметичність і механічні включення; маркування та пакування; пакування в коробки.

## ВИСНОВКИ

Забезпечення належної якості лікарських засобів є надзвичайно важливим етапом у процесі їх виготовлення. Ефективно організована валідація технологічних процесів за міжнародними стандартами є обов'язковою складовою життєвого циклу виробництва ЛЗ, одним із процесів у системі управління якістю сучасних фармацевтичних підприємств.

Належна підготовка фармацевтичних контейнерів до фасування готовим продуктом забезпечує якість лікарських засобів та їх збереження протягом передбаченого терміну придатності.

Контейнери для лікарських засобів обов'язково піддають зовнішньому миттю методом душування і внутрішньому миттю шприцевим, вакуумним, вібраційним, термічним або ультразвуковим методом.

Мийні машини повинні відповідати стандарту GMP та вироблятися з матеріалів, стійких до корозії та впливів агресивних рідин.

Кваліфікація обладнання є складовою частиною робіт із валідації, які проводяться на фармацевтичному підприємстві і складається із декількох етапів: кваліфікація проекту (DQ); кваліфікація монтажу (IQ); кваліфікація функціонування (OQ); кваліфікація експлуатаційних якостей (PQ).

Ін'єкційні лікарські форми заводського виробництва випускаються в контейнерах зі скла або пластмасових упаковках з полімерних матеріалів, до яких застосовуються високі вимоги. Отже, фармацевтичні виробники мають контролювати всі етапи виробництва з метою запобігання контамінації продукції.

У ході роботи було проведено кваліфікаційні дослідження на стадії SAT приймання машини для миття фармацевтичних флаконів, зокрема оцінено ефективність видалення залишків хімічних речовин із фармацевтичної тари та підтверджено, що обладнання функціонує відповідно до специфікацій виробника і вимог належної виробничої практики, а також відповідає попередньо вибраним проектним параметрам. Отримані результати задовільні і

можуть гарантувати, що машина миття після встановлення та налаштування буде працювати, а промиті та підготовлені контейнери відповідають встановленим параметрам чистоти, ідентичності, безпеки та якості.

Було визначено цикли миття і підготовки фармацевтичних флаконів для стерильних лікарських форм.

Перевірка на відсутність забруднювачів на поверхні флаконів та у флаконах після проведення циклу миття у машині проводилася із застосуванням тестового забруднення розчинними речовинами (натрію хлоридом), хімічними речовинами з лугом і рибофлавіном. За результатами оцінки після циклу миття встановлено відсутність забруднюючих речовин, що свідчить про високу продуктивність машини та обраного циклу миття.

Було розглянуто технологію виробництва стерильного лікарського засобу Пірацетам, розчин для ін'єкцій, у відповідності до концепцій GMP, у ході чого описано вимоги до виробничих приміщень та технологічного обладнання; здійснено характеристику готового продукту, сировини, матеріалів; складено технологічну схему, визначено критичні параметри виробництва. Встановлено, що технологічний процес виробництва ЛЗ Пірацетам, розчин для ін'єкцій складається з наступних стадій: підготовка сировини; приготування 30% розчину оцтової кислоти; приготування й фільтрація розчину; ампулювання; стерилізація ампул, контроль на герметичність і механічні включення; маркування та пакування; пакування в коробки.

Усі критичні параметри, що можуть негативно вплинути на якість ЛЗ Пірацетам, розчин для ін'єкцій, який виготовляється за наведеною технологічною схемою, знаходяться під контролем та ними, в разі необхідності, можна керувати. Встановлені показники якості та критерії їх прийнятності забезпечують контроль продукції на кожній стадії технологічного процесу. Отже, дані, які одержують під час виробництва стерильного лікарського засобу, дозволяють гарантувати, що технологічний процес є повністю передбачуваним, контрольованим, а отриманий продукт буде мати гарантовану якість.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Салій О. О., Кузуб Т. Ф., Кузьміна Г. І. Сучасні підходи очищення скляних контейнерів для стерильних форм при кваліфікації машини. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: зб. наук. матер. І Міжнародної наук.-практ. конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 травня 2024 року. Харків: Вид-во НФаУ, 2024. С. 228-231.
2. Лінія виробництва рідини для наповнення флаконів. URL: <http://uk.iven-pharma.com/vial-liquid-filling-production-line-product/> (дата звернення: 20.07.2024).
3. Кузьміна Г. І., Строкань А. П. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2013. № 3. С. 144-147.
4. Промислова технологія лікарських засобів. Ч. 1. Нормативно-технічна документація у виробництві ГЛЗ. Промислове виробництво парентеральних лікарських засобів: метод. вказівки / уклад. О. І. Александрова. Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. 97 с.
5. Ультразвукові кавітаційні технології. Знезараження та фільтрування / О. Ф. Луговський, І. А. Гришко, А. І. Зілінський, А. В. Шульга, А. В. Мовчанюк, І. М. Берник. Вінниця: Видавець ФОП Кушнір Ю.В., 2022. 268 с.
6. Шестопал О. А., Підпружников Ю. В. Оптимізація робіт з валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 10–15.
7. Шестопал О. А., Підпружников Ю. В. Розробка підходів до валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2018. Т. 1. № 2. С. 20–25.
8. Шотурма П. Контейнери та системи первинного пакування для асептичного наповнення стерильних продуктів. *Фармацевтична галузь*. 2024. № 1 (100). URL: <https://promoboz.com/journal/2024/1-100-march/kontejnery-ta-systemy->

pervynnogo-pakuvannya-dlya-aseptychnogo-napovnennya-sterylnyh-produktiv/(дата звернення: 20.07.2024).

9. Критичні фактори для процесів асептичного наповнення та укупорювання. *Фармацевтична галузь*. 2023. № 2 (95). С. 44-46.
10. Берест Г. Г., Єренко О. К., Малюгіна О. О., Дуюн І. Ф. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. 166 с.
11. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів: навч. посіб. Вінниця: Нова Книга, 2010. 376 с.
12. Александрова О. І. Промислова технологія лікарських засобів. Промислове виробництво парентеральних лікарських засобів: метод. посіб. Одеса: ОНУ ім. І. І. Мечникова, 2023. 97 с.
13. Обладнання хіміко-фармацевтичних підприємств: метод. вказ. / упор. Г. І. Кузьміна, А. П. Строкань. К.: КНУТД, 2014. 87 с.
14. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова МОЗ України. Київ: МОЗ України, 2020. 338 с.
15. Jain K., Bharkatiya M. Qualification of equipments: a systematic approach. *International journal of pharmaceutical erudition*. 2011. Vol. 8, iss. 1. P. 7-14.
16. Jain K., Agarwal P., Bharkatiya M. A review of pharmaceutical validation and its implications. *International journal of pharmacy and biomedical sciences*. 2018. Vol. 8, iss. 2. P. 117-126.
17. Validation – In pharmaceutical industry: Equipment validation: A brief review /D. Jindal et al. *Adesh University Journal of Medical Sciences & Research*. 2020. Vol. 2, iss. 2. P. 94-98.
18. Calibration and qualification of equipments in the pharmaceutical industry: Emphasis on radiopharmaceutical production / L. T. U. H. Melero et al. *International Nuclear Atlantic Conference – INAC 2011* : Belo Horizonte, October 24-28, 2011. Belo Horizonte, 2011.
19. Guidelines on good manufacturing practice specific to advanced therapy medicinal products. *EudraLex*, Vol. 4. European Commission, 2017. URL:



- [https://health.ec.europa.eu/document/download/ad33d9dd-03f0-4bef-af53-21308ce2187d\\_en](https://health.ec.europa.eu/document/download/ad33d9dd-03f0-4bef-af53-21308ce2187d_en) (дата звернення: 20.08.2024).
20. ДСТУ ISO 9001:2015. Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015, IDT). Київ : ДП «УкрНДНЦ». 2016. 30 с.
21. IEC 60068 Environmental conditioning. URL: <https://www.itcindia.org/iec-60068-environmental-conditioning/> (дата звернення: 20.08.2024).
22. FDA Title 21CFR 211.94 - Drug product containers and closures. URL: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211/subpart-E/section-211.94> (дата звернення: 20.08.2024).
23. Riboflavin test for low-germ or sterile process technologies. Frankfurt-Main: VDMA, 2007. 10p. URL: [https://www.vdma.org/documents/34570/15118518/Information\\_Sheet\\_Riboflavin\\_test\\_Sterile\\_VT\\_2007\\_12\\_R2.pdf/77f86630-403d-25ef-bb2c-41c986b8513f](https://www.vdma.org/documents/34570/15118518/Information_Sheet_Riboflavin_test_Sterile_VT_2007_12_R2.pdf/77f86630-403d-25ef-bb2c-41c986b8513f) (дата звернення: 20.08.2024).
24. Салій О. О., Кузьміна Г. І., Павлюк К. Р. Зв'язок філософій ощадливого виробництва і GMP для забезпечення якості лікарських засобів. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : зб. наук. праць / за заг. ред. А. Ф. Попова. Київ: КНУТД, 2019. Вип. 2. Т. 2. С. 127-137.
25. Нестерчук М. М., Лебединець В. О., Бурсаков А. В. Кваліфікація обладнання в лабораторіях фармацевтичного профілю. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 6 (8). С. 17-22.
26. Gretchen L., Shearer Ph. D. Contaminant Identification in Pharmaceutical Products. *The Microscope*. 2024. Vol 51. P. 3-10.
27. Тарасенко, Г. В., Змієвська І. С., Салій О. О., Попова М. Е. (2023). Аналіз енергоефективних технологій виробництва лікарських засобів. *Технології та інжиніринг*. 2023. № 5. С. 123–132. URL: <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.5.11>.
28. PIC. Recommendation on Cleaning Validation, Document PI 0062. Switzerland: Geneva, 2015. 17 p.

29. Yoneda S., Torisu T., Uchiyama S. Development of syringes and vials for delivery of biologics: current challenges and innovative solutions. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021. Vol. 18, Iss. 4. P. 459–470. URL: <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1853699>.
30. Salo, S., Friis, A., & Wirtanen, G. (2008). Cleaning validation of fermentation tanks. *Food and Bioprocess Processing*. № 86(3). P. 204-210. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2007.10.019>.
31. Pearson J. T. Elstob C. M. Potentiometric determination of sodium using a sodium ion responsive glass electrode. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1970. № 22. P. 73-80. URL: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1970.tb08395.x>.
32. Dhoke S. Determination of alkalinity in the water sample: a theoretical approach. *Chemistry Teacher International*. 2023. Vol. 5, № 3. P. 283-290. URL: <https://doi.org/10.1515/cti-2022-0052>.
33. Sampathkumar K., Kerwin B. A. Roadmap for Drug Product Development and Manufacturing of Biologics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024. Vol. 113, Iss .2. P.314-33. URL: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.11.004>.
34. Teska B. M., Brake J. M., Tronto G. S., Carpenter J. F. Aggregation and Particle Formation of Therapeutic Proteins in Contact With a Novel Fluoropolymer Surface Versus Siliconized Surfaces: Effects of Agitation in Vials and in Prefilled Syringes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 105, Iss. 7. P. 2053-2065. URL: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.015>.
35. Liu F., Hutchinson R. Visible particles in parenteral drug products: A review of current safety assessment practice. *Current Research in Toxicology*. 2024. Vol. 7. 100175. URL: <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2024.100175>.
36. Jameel F., Alexeenko A., Bhambhani A., Sacha G., Zhu T., Tchessalov S., et al. Recommended Best Practices for Lyophilization Validation 2021 Part II: Process Qualification and Continued Process Verification. *AAPS PharmSciTech*. 2021. Vol. 22. P. 266. URL: <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02107-6>.

37. Lindboe. W. G. Validation of Container Preparation Processes / Handbook of Validation in Pharmaceutical Processes: 4th edition. Boca Raton: CRC Press, 2021. 1061 p. URL: <https://doi.org/10.1201/9781003163138>.
38. EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 15: Qualification and validation. *EudraLex*. Vol. 4. European Commission, 2015. URL: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2015-10\\_annex15\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2015-10_annex15_0.pdf).
39. FDA Title 21CFR 211.94 — Drug product containers and closures. URL: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211/subpart-E/section-211.94>.
40. ISO 9001:2015 Quality Management Systems – Requirements: Guidance Document. URL: <https://www.dnv.it/siteassets/images/pdf-documents/iso-9001-2015-guidance-document-eng.pdf>.
41. Малюгіна О. О., Смойловська Г. П., Мазулін О. В. Фармацевтична технологія: навчал. посіб. Ч. 3. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 92 с.
42. Смойловська Г. П., Хортецька Т. В., Малюгіна О. О., Фуклева Л. А. Фармацевтична технологія: навчал. посіб. Ч. 2. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 100с.
43. Смойловська Г. П., Хортецька Т. В., Малюгіна О. О., Фуклева Л. А. Фармацевтична технологія: навчал. посіб. Ч. 2. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 100с.
44. Пірацетам. Актуальна інформація. *Compendium*. URL: <https://compendium.com.ua/dec/270720/> (дата звернення: 20.11.2024).
45. Стрільчук Л. Застосування пірацетаму в сучасній медичній практиці. Огляд доказової бази. *Здоров'я України*. 2020.№ 23 (492). С. 44-45.
46. Пірацетам: інструкція до застосування. *Tabletki.ua*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/832/piracetam> (дата звернення: 20.11.2024).
47. Амедов Е. Ю., Рябова О. О. Пірацетам. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://tabletki.ua/uk/Пірацетам-дарниця/2568/> (дата звернення: 20.11.2024).

48. Маслій Ю. С. Натрію ацетат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7304/natriyu-acetat> (дата звернення: 20.11.2024).
49. Рибачук В. Д. Кислота оцтова льодова. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7304/natriyu-acetat> (дата звернення: 20.11.2024).
50. Рибачук В. Д. Вода для ін'єкцій. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1784/voda-dlya-in-yekcij> (дата звернення: 20.11.2024).
51. Промвіт: офіційний сайт. URL: <https://promvit.com.ua/> (дата звернення: 20.11.2024).
52. Харитоненко Г. І., Кузьміна Г. І., Прасол А. В., Лісовий В. М., Ковалевська О. І., Вахітова Л. М. Розробка підходів до валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів. Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць / за заг. ред. А. Ф. Попова. Київ : КНУТД, 2021. Вип. 3. С. 263-274.
53. Настанова 42-3.5-2004. Валідація процесів. Належна виробнича практика. Київ: МОЗ України, 2004. 12 с.
54. GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. International Society for Pharmaceutical Engineering. Retrieved 19 September 2022. URL: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-5-guide-2nd-edition>.
55. Code of Federal Regulation Title 21 (FDA 21 CFR part 211 and 212). URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1>.
56. Washer-disinfectors-general requirements, terms and definition (ISO 15883-1:2006). URL: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:15883:-1:ed-1:v1:en>.
57. Sterilization, Steam Sterilizers, Large Capacities (EN 285:2006+A2:2009). URL: <https://standards.iteh.ai/catalog/standards/>.

58. Safety Requirements for Electrical Equipment (IEC 61010-1:2010). URL: <https://standards.iteh.ai/catalog/standards>.
59. Safety Requirements for Electrical Equipment (IEC 61010-2-040:2015). URL: <https://standards.iteh.ai/catalog/standards/>.
60. EMC Directive (IEC 61326-1:2013). URL: <https://standards.iteh.ai/catalog/standards>.
61. Governing directives for affixing the CE mark – machinery directive (2006/42/EC). URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:157:0024:0086:en:PDF>.

## ДОДАТОК



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ  
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



Матеріали  
I Міжнародної науково-практичної конференції  
Proceedings 1st International scientific and practical conference

*ІНДУСТРІЯ 4.0 :СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ» З НАГОДИ 95-  
РІЧЧЯ І. М. ПЕРЦЕВА*

**INDUSTRY 4.0: MODERN DIRECTIONS OF THE  
DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL  
INDUSTRY” DEDICATED TO THE 95TH  
ANNIVERSARY OF I. M. PERTSEV**

16 травня 2024 р.  
May 16, 2024  
Харків, Україна  
Kharkiv, Ukraine

УДК:615.014.2:615.2

**Редакційна колегія:** проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К.В., доц. Олійник С.В., доц. Ковальова Т.М., ас. Пономаренко Т.О., ас. Іванюк О.І.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Індустрія 4.0 :сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: збірник наукових матеріалів І Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків, 16 травня 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 282 (Серія «Наука»).

Збірник містить матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» з нагоди 95-річчя І.М. Перцева.

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

*Матеріали подаються мовою оригіналу.  
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.*

УДК:615.014.2:615.2  
НФаУ, 2024



<b>The total phenolic content and antioxidant activity <i>in vitro</i> in rapeseed honey from lithuania</b>	209
<i>E. Zaksaitė, M. Liaudanskas, S. Trumbeckaitė</i>	
<b>Natural biocomposites of chitosan/sodium alginate/georgian bentonite clay: development and characterization</b>	210
<i>Tsiklauri L., Janezashvili A., Getia M</i>	
<b>Розробка технології Дудника трійчастого трави екстракту сухого (<i>Angelica ternata Regel et Schmalh.</i>)</b>	212
<i>Гулмуродов І.С., Шпичак О.С</i>	
<b>Дослідження з розроблення методик аналізу мікроемульсії «Ефсі-кол»</b>	214
<i>Шмалько О. О., Вишневська Л. І.</i>	
<b>Щодо актуальності розроблення м'якої лікарської форми для терапії ранового процесу</b>	218
<i>Рибак Н., Вишневська Л. І.</i>	
<b>Whitening toothpastes consumption survey-research</b>	219
<i>Hasiuk P.A., Kachurka I.O.</i>	
<b>Assessment of the cost of the defined daily dose of insulins included in the state affordable medicines program</b>	220
<i>Pokotylo O.O., Vodnarchuk I.V</i>	
<b>Вибір допоміжних речовин при створенні капсул з екстрактом часнику та конюшини лугової</b>	221
<i>Лаауіні Ражаа, Сліпченко Г.Д.</i>	
<b>Актуальність створення засобів для догляду за куксою до та після протезування</b>	222
<i>Рубан О.А., Сліпченко Г.Д., Ковалевська І.В.</i>	
<b>Фармакологічний потенціал та антимікробна активність настоянки скорзонери пурпурової (<i>Scorzonera purpurea L.</i>)</b>	224
<i>Семенчук Ю. М., Стадницька Н. Є</i>	
<b>Вивчення технологічних властивостей гранул отриманих методом сухого гранулювання</b>	226
<i>Шхайл Маруа, Ельмаулауі Фатіма-Еззахраа, Ковалевська І.В.</i>	
<b>Comparative analyses of vaccination calendars in who member countries</b>	227
<i>Nozdrina A.A., Ovakimyan O.S., El Guzali Fatima</i>	
<b>Сучасні підходи очищення скляних контейнерів для стерильних форм при кваліфікації машини</b>	228
<i>Салій О.О., Кузуб Т.Ф., Кузьміна Г.І.</i>	

vaccination is only 56.34%. It should be noted that vaccination against pneumococcal infection is included in the National Vaccination Schedule in 77.7% of countries, but it is not mandatory in Ukraine. Less than 40 per cent of countries vaccinate against papillomavirus and rotavirus infection. (Fig.1)

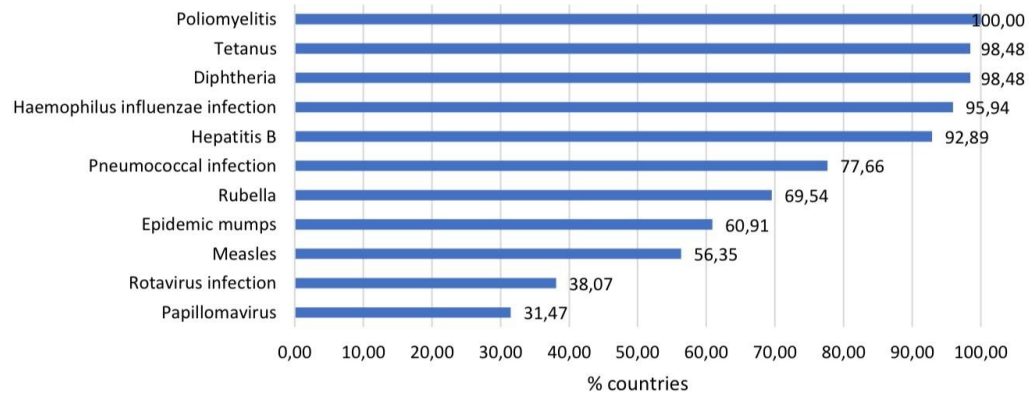


Fig. 1: Share of countries in the world where vaccinations against these infections are included in the National Vaccination Schedule and are mandatory.

**Conclusions.** Thus, using immunisation of the population as a measure to counteract the spread of infectious diseases not only in a particular country but globally is an effective way to prevent epidemics and pandemics. Accordingly, it is important to strive to achieve 100% vaccination coverage of the population against the above-mentioned particularly dangerous infections in order to eliminate these diseases in the future, as well as to harmonise national and international approaches to immunisation.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ОЧИЩЕННЯ СКЛЯНИХ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ СТЕРИЛЬНИХ ФОРМ ПРИ КВАЛІФІКАЦІЇ МАШИНИ

*Салій О.О., Кузуб Т.Ф., Кузьміна Г.І.*

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

**Вступ.** Інноваційні розробки в галузі лікарських препаратів використовують такі процеси як асептичне виробництво для досягнення безпеки та високої якості парентеральних продуктів та біопрепаратів для пацієнтів з різними захворюваннями. Процес наповнення флаконів в асептичних умовах — один із способів отримання стерильних лікарських форм, який передбачає складну та узгоджену взаємодію між кваліфікованим персоналом, лікарським засобом, допоміжними компонентами, «чистим приміщенням», контейнерами та спеціалізованим обладнанням [1]. Фармацевтична промисловість, для якої принципи GMP є обов'язковими, також поступово впроваджує ощадливе виробництво, що в умовах сучасної економіки України націлене як ніколи, на

скороченні експлуатаційних витрат при забезпеченні відповідної якості лікарських засобів [2]. Контейнери, що надходять від постачальників, навіть виготовлені відповідно до високих стандартів якості, можуть бути забруднені різними частинками, які необхідно видалити перед їх наповненням, тому контейнери, призначені для стерильних препаратів, обробляються по-різному відповідно до матеріалу, з якого виготовлений контейнер, і типу продукту, який потрібно підготувати.

**Мета дослідження.** Мета дослідження — розгляд сучасних підходів очищення скляних контейнерів для стерильних форм при кваліфікації миючої машини.

**Методи дослідження.** Аналітичний огляд наукової, статистичної, практичної літератури у мережі інтернет на платформах пошуку наукових цитат та сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу з метою систематизації та оптимізації даних, які можуть бути застосовані для кваліфікації виробничого фармацевтичного обладнання за ключовими словами: «контейнери для стерильних форм», «машина миття та стерилізації контейнерів», «методи очищення фармацевтичних контейнерів».

**Основні результати.** У виробничій практиці будь-яка тара підлягає обов'язковому миттю перед розливом в неї препарату. Наявність пилу, хвороботворних мікроорганізмів та інших забруднень може суттєво вплинути на якість лікарського засобу, звівши нанівець його ефективність. Правильна підготовка ємностей до фасування забезпечує безпеку препаратів і збереження їх протягом передбаченого терміну придатності [3]. Встановлено, що перевірка процесів підготовки контейнерів еволюціонувала від традиційних методів до нових методів, викликаних технологічними змінами залежно від обсягу та типу забруднення. Стадія підготовки до розливу може включати операції дезінфекції, замочування, ополіскування, миття, сушіння, депірогенізації та стерилізації тари [4].

В обладнанні для очищення скляних контейнерів використовують різні технології миття із застосуванням спеціалізованого обладнання, яке дозволяє досягати певного ступеня очищення. Використання автоматизованих установок забезпечує відповідність необхідним умовам, витрати мінімум часу та отримувати найефективніший результат.

**Миття та ополіскування з використанням дезінфікуючих розчинів.** Дана мийна технологія актуальна для обробки нової тари, яка потребує очищення після транспортування та зберігання, а також використаних ємностей. Залежно від моделі обладнання може включати ділянки промивання проточною, очищеною або дистильованою водою, а також зони безпосередньо миття спеціальними засобами. У ряді випадків виробничий процес вимагає, щоб тара надійшла в зону розливу сухою, тому машини нерідко доповнюються модулями сушіння. Технологія є однією з найбільш затребуваних, але застосовується лише при використанні контейнерів, що мають незначний рівень забруднення (пил тощо) і гладку поверхню.

**Миття із застосуванням пристроїв йоржування.** Механічна очистка внутрішніх поверхонь спеціальним механізмом забезпечує високий результат

при роботі з сильно забрудненими контейнерами. У автоматах карусельного типу тара встановлюється наприкінці йоржа, який обертається, видаляючи залишки забруднень. Для досягнення найкращого результату в сучасних моделях передбачено функцію попереднього замочування в розчині (як правило, лужному або гірчичному). При такому способі ефективно видаляються складні забруднення, у тому числі з шорстких поверхонь. Незважаючи на високу ефективність, даний метод має суттєвий недолік: хоч би яким був пристрій йоржа, він не може охопити 100% поверхні тари. Саме тому дане обладнання застосовується при роботі з ємностями стандартної форми, без опуклих та увігнутих елементів, ребристостей та інших нерівностей, які формують важкодоступні зони.

**Миття з використанням ультразвуку.** Одна з найпрогресивніших технологій очищення контейнерів. Внаслідок акустичного впливу високочастотних ультразвукових хвиль у миючій рідині створюються умови кавітації. Мікробульбашки газу, що утворилися, інтенсивно лопаються, активно перемішуючи розчин, що призводить до вимивання будь-яких складних забруднень з поверхні виробу, таких як жири, масла, нагар, накип, солі, іржа, опади твердих металів [4]. Ключовою перевагою даного методу є рівномірність обробки всіх ділянок поверхні тари незалежно від особливостей форми. Процес очищення та дезінфекції здійснюються без застосування органічних розчинників. Кожній робочій позиції відповідає певний етап очищення – подача циркуляційної води, зовнішнє та внутрішнє ополіскування, розпилення стисненого повітря для очищення від вологи тощо. Для максимальної економії ресурсів застосовується система фільтрації використаної води.

На машинах з використанням ультразвуку впроваджено ряд сучасних технологій. *Система попередньої візуальної інспекції контейнерів та відбраковки* застосовується для виявлення можливих дефектів (уламки скла розміром до 0,5 мм, волокна менше 50 мкм, тріщини, забруднення) та автоматичного вилучення некондиційних флаконів з виробничої лінії. *Технологія завантаження контейнерів в один ряд з паралельним вприскуванням води* під час переміщення підвищує потужність лінії до 100 одиниць тари в хвилину (збільшення загальної ефективності на 67%). *Технологія контролю тиску* у трубопроводі промивки/сушіння зі зворотнім зв'язком допомагає вирішити проблему відслідковування вірогідності закупорювання промивочних голок машини для мийки завдяки розміщенню всередині трубопроводу датчика тиску, який здійснює моніторинг відхилення швидкості потоку зі зворотнім зв'язком на систему управління. Ця технологія знижує ризик неповної та неякісної мийки через технічні причини. Також застосовуються технології: автоматичного дренажу системи, контролю часу промивання та сушіння, контролю температури циркуляційної води, швидкісного завантаження флаконів великих розмірів, балансування тиску повітря всередині камери тощо.

**Машини миття флаконів роторного типу.** Поворотна транспортна система захвату включає турель захвату з фланцевими тримачами захвату. Турель приводиться в дію головним приводом машини, яким керує серводвигун, а висота регулюється за допомогою рукоятки для контейнерів різної висоти.

Після збирання контейнери перевертаються за допомогою захватів і переносяться в мийні станції отвором флакона донизу. Після миття контейнери перевертають у вертикальне положення перед вивантаженням.

Кожен колектор подається окремо через жорстку трубу або шланг у центрі машини. Хід форсунки (рух колектора з форсунками вгору-вниз) контролюється сервомотором. Глибина занурення форсунок у контейнер є частиною рецепту розміру, і її можна отримати через НМІ. Дві станції для зовнішнього очищення (рециркуляційна вода/стиснене повітря) підвішені до верхнього металевого кільця машини та можуть регулюватися по висоті, куту та боковій відстані до флакона. Промивні засоби, свіжа вода, що надходить, і стерильне стиснене повітря використовуються періодично, щоб зменшити споживання.

Усі сучасні мийні машини для підготовки контейнерів відповідають стандарту GMP та виробляються з матеріалів, стійких до корозії та впливів агресивних рідин. Критеріями належного очищення є дослідження на вміст ендотоксинів, залишків хімічних забруднень та механічних частинок.

**Висновки.** Технології, які застосовуються у сучасних мийних машинах для очищення скляних контейнерів, мають свої плюси та мінуси. Щоб обрати оптимальний та ефективний варіант, необхідно, в першу чергу, розуміти, наскільки сильні та які забруднення потрібно видаляти в процесі роботи. Також важливим моментом є форма тари – просте ополіскування не буде ефективним при використанні флаконів із опуклими фігурними елементами. Розмір бюджету та масштаби виробництва потребують обов'язкового врахування. Технологія ультразвукового миття демонструє найвищий ступінь очищення, але, водночас, є найдорожчою.

#### Список літератури

1. Критичні фактори для процесів асептичного наповнення та укупування. *Фармацевтична галузь*. 2023. № 2 (95). С. 44-46. Електроний ресурс, режим доступу: <https://promoboz.com/journal/2023/2-95-2023/krytychni-factory-dlya-protseviv-aseptychnogo-napovneniya-ta-ukuporyuvannya/>
2. Салій О. О. Зв'язок філософій ощадливого виробництва і GMP для забезпечення якості лікарських засобів [Текст] / О. О. Салій, Г. І. Кузьміна, К. Р. Павлюк // *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин : збірник наукових праць / за заг. ред. А. Ф. Попова*. - Київ : КНУТД, 2019. - Вип. 2, Т. 2. - С. 127-137.
3. Кузьміна Г. І., Строкань А. П. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості. *Вісник Хмельницького національного університету*. 2013. № 3. С. 144-147.
4. Lindboe William G. Validation of Container Preparation Processes Handbook of Validation in Pharmaceutical Processes, Fourth Edition, 2021 <https://doi.org/10.1201/9781003163138>
5. Ультразвукові кавітаційні технології. Знезараження та фільтрування / О. Ф. Луговський, І. А. Гришко, А. І. Зілінський, А. В. Шульга, А. В. Мовчанюк, І.М. Берник. Вінниця: Видавець ФОП Кушнір Ю.В., 2022. 268 с.

УДК 615.456.1:615.071:67.05

## **КВАЛІФІКАЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НА СТАДІЇ SAT ПРИЙМАННЯ МАШИНИ ДЛЯ МИТТЯ ТА ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОНТЕЙНЕРІВ**

**Олена Олександрівна Салій**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації

Київський національний університет технологій та дизайну

saliy.oo@knutd.com.ua

ORCID: 0000-0001-7103-2083

**Тарасенко Ганна Вікторівна,**

кандидат технічних наук, доцент кафедри промислової фармації

Київський національний університет технологій та дизайну

tarasenko.gv@knutd.com.ua

ORCID: 0000-0002-0995-7322

**Кузуб Тетяна Федорівна**

Магістр кафедри промислової фармації

Київський національний університет технологій та дизайну

kuzub87@gmail.com

ORCID: 0009-0006-1073-4050

**Марія Едуардівна Попова**

аспірант кафедри промислової фармації

Київський національний університет технологій та дизайну

riia@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2579-0331

**Анотація.** У фармацевтичній практиці скляні контейнери підлягають обов'язковому миттю перед розливом в них препарату. Наявність пилу, хвороботворних мікроорганізмів та інших забруднень може суттєво вплинути на якість лікарського засобу, шляхом зменшення його ефективності. Правильна підготовка фармацевтичних контейнерів до фасування забезпечує безпеку препаратів і збереження їх протягом передбаченого терміну придатності. Стадія підготовки флаконів до розливу включає операції дезінфекції, замочування, ополіскування, миття, сушіння, депірогенізації та стерилізації, що передбачає застосування автоматизованих миючих машин. Гарантію що машина миття належно працює після встановлення та налаштування забезпечують приймальні випробування обладнання на

ділянці замовника (Site Acceptance Test - SAT). У наших дослідженнях ми оцінили ефективність підготовки скляних флаконів на автоматичній мийній машині в рамках кваліфікаційних випробувань, щоб підтвердити, що обладнання функціонує відповідно до специфікацій виробника і вимог належної виробничої практики. На етапі SAT проведено аналіз документації, параметри систем комунікації та вузлів контролю машини для миття та підготовки флаконів. Дослідження ефективності процедури миття включало проведення досліджень на відсутність розчинних речовин натрію хлориду, лугів, рибофлавіну. За результатами випробувань визначена процедура миття, що складається з 7 стадій. Отримані результати свідчать, що цикли миття системи, які включали ультразвукове очищення, промивання водою очищеною та остаточне промивання водою для ін'єкцій, були достатніми для підготовки контейнерів для стерильних лікарських засобів.

**Ключові слова:** скляні контейнери для застосування у фармації, машина миття та підготовки фармацевтичних контейнерів, приймальні випробування на місці (SAT), кваліфікаційні дослідження, fluorescence test for examination of cleanability

## **QUALIFICATION STUDIES AT SAT ACCEPTANCE STAGE OF THE PHARMACEUTICAL CONTAINERS WASHING MACHINE**

**Olena Saliy**

PhD in Pharmacy, Associate Professor, Department of Industrial Pharmacy

Kyiv National University of Technologies and Design

saliy.oo@knutd.com.ua,

ORCID: 0000-0001-7103-2083

**Hanna Tarasenko**

PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Industrial Pharmacy

Kyiv National University of Technologies and Design

tarasenko.gv@knutd.com.ua

ORCID: 0000-0002-0995-7322

**Tetiana Kuzub**

Master, Department of Industrial Pharmacy

Kyiv National University of Technologies and Design

kuzub87@gmail.com

ORCID: 0009-0006-1073-4050

**Maria Popova**

PhD Student, Department of Industrial Pharmacy

**Abstract.**

In pharmaceutical practice, glass containers must be washed before being filled with a preparation. The presence of dust, pathogenic microorganisms, and other contaminants can significantly affect the quality of the medicinal product by reducing its effectiveness. Proper preparation of pharmaceutical containers for filling ensures the safety and preservation of the product during its shelf life. The preparation stage for vials includes disinfection, soaking, rinsing, washing, drying, depyrogenation, and sterilization operations, often involving automated washing machines. The machine's functionality after installation and adjustment is guaranteed through Site Acceptance Tests (SAT). Our research evaluated the effectiveness of preparing glass vials using an automated washing machine within the framework of qualification tests to confirm the equipment functions according to the manufacturer's specifications and GMP requirements. During the SAT stage, we analyzed documentation, communication system parameters, and control nodes of the machine for washing and preparing vials. The washing procedure's effectiveness was tested for the absence of sodium chloride, alkali, and riboflavin residues. Based on the test results, a seven-stage washing procedure was defined. The findings indicate that the washing system cycles, including ultrasonic cleaning, purified water rinsing, and final rinsing with water for injection, were sufficient for preparing containers for sterile medicinal products.

**Keywords:** glass containers for pharmaceutical use, washing and preparation machine for pharmaceutical containers, site acceptance tests (SAT), qualification studies, fluorescence test for cleanability.

**Introduction.**

Innovative developments in the field of pharmaceuticals employ processes such as aseptic production to ensure the safety and high quality of parenteral products and biopharmaceuticals for patients with various medical conditions. To accelerate development, ensure compatibility between the formulation and the storage container, and reduce manufacturing costs, pharmaceutical companies may use pre-defined container/closure systems that are compatible and pre-qualified for use with filling lines at production sites (Krishnan, 2024). Glass remains the preferred primary packaging material for parenteral drug products, which is primarily due to its chemical durability, inertness, strength, and transparency (Schaut 2014). The most commonly used containers are ISO8362-1 Type I 6R, 10R, and 100R glass vials with 20 mm diameter elastomeric stoppers coated with fluoropolymer. These vials are available in tubs, pre-washed and depyrogenated, ensuring they undergo the same treatment as during medicinal product manufacturing. Stoppers are also available pre-washed and ready for sterilization prior to use, minimizing required preparation steps and closely simulating production processes (Teska, 2016). In pharmaceutical practice, glass containers must undergo mandatory washing before being filled with a preparation. The presence of dust, pathogenic microorganisms, and other contaminants can significantly affect the medicinal product's quality, reducing its efficacy. Proper preparation of pharmaceutical containers ensures the safety and preservation of the products during their specified shelf life (Kuzmina, 2013). Containers supplied by manufacturers, even when produced to high quality standards, may contain various particles that need to be removed before filling. Therefore, containers intended for sterile products are treated differently depending on the material and the type of product being prepared (Yoneda, 2021). It is crucial to remove particles, endotoxins, and chemical contaminants that could cause adverse reactions in humans or animals (Liu, 2024). Additionally, during the drying and depyrogenation stages of vial preparation and washing, static charges may form on their surfaces, potentially affecting dosing during filling (Jameel, 2021), mechanical visible and invisible



particles, changes in the surface of curved glass vials, destruction of the coating, depletion of alkali in the glass structure and release of alkali into the drug environment (Ditter, 2018).

Container preparation process verification has evolved from traditional methods to new approaches driven by technological advancements and the type and level of contamination. The vial preparation stage may include disinfection, soaking, rinsing, washing, drying, depyrogenation, and sterilization, often involving automated washing machines (Lindboe, 2021). Selecting appropriate pharmaceutical equipment for sterile product container preparation and properly qualifying washing machines are necessary steps to ensure and guarantee the quality of sterile and parenteral pharmaceuticals and biopharmaceuticals for patients with various medical conditions. Washing-sterilization (depyrogenation) machines for containers fall under pharmaceutical equipment requiring qualification – documented confirmation that the specific equipment operates correctly, reproducibly, and delivers expected results (European Commission, 2013–2014).

The pharmaceutical industry, where GMP principles are mandatory, is also gradually adopting lean manufacturing. In the context of Ukraine's modern economy, this approach aims to reduce operational costs while maintaining the appropriate quality of medicinal products (Salii, 2019). Furthermore, given the energy crisis faced by domestic pharmaceutical companies, efforts are being made to reduce qualification study costs without negatively impacting production or product quality (Tarasenko, 2023). According to FDA recommendations, "Drug containers and closures must be clean and, if specified by the product's nature, sterilized and processed to remove pyrogenic properties to ensure suitability for their intended use" (U.S. Food and Drug Administration, 2024).

Site Acceptance Tests (SAT) are a critical quality management stage conducted "on-site." Testing occurs when a washing machine is accepted at its site. These final tests are essential as they confirm the washing machine's performance after installation and adjustment, ensuring it is functional as a complete unit. Scientific literature has scarcely covered approaches, best practices, results, and challenges in qualification testing of pharmaceutical equipment, including washing, sterilization, and depyrogenation machines for glass containers, particularly at the SAT acceptance stage at pharmaceutical production sites.

#### **Literature Review.**

Scientific publications provide data on regulatory frameworks governing laboratory equipment and metrology qualification work and propose approaches to equipment classification for defining qualification scope by authors M.M. Nesterchuk, V.O. Lebedynec (Nesterchuk, 2009). Authors V.K. Yakovenko, V.A. Heorhiyants identified key features and capabilities for spectrophotometric equipment qualification in pharmaceutical analysis laboratories (Yakovenko, 2015). Reviews on washing machines for vials and rubber stoppers include tests for insoluble substances, soluble substances, and endotoxins (Shinde, 2013). P. Lopolito and O. Houtte demonstrated how process parameters such as time, temperature, chemical composition, coverage, and mechanical action affect the performance of automated vial washing systems (Lopolito, 2017). Thus, qualification studies of pharmaceutical equipment are limited; however, in a dynamically evolving global pharmaceutical market, understanding the fundamentals of washing helps optimize automated systems and avoid common errors that reduce cleaning efficiency, productivity, and increase maintenance costs.

The aim of this study is to conduct qualification studies at the SAT stage for a washing machine for pharmaceutical vials intended for sterile formulations.

#### **Materials and Methods.**

The study was conducted at a domestic pharmaceutical enterprise equipped with a new line for washing, sterilizing, and depyrogenating glass vials for sterile formulations. The line includes a vial washing machine and a sterilization/depyrogenation tunnel. Depyrogenation methods, such as heating tunnels, address pyrogenicity issues, but residual particles, endotoxins, and chemical contaminants may cause adverse reactions in humans or animals. Therefore, vial washing machines are identified as critical devices, and validation qualification studies, conducted according to

available guidelines such as EU GMP Annex 15, are essential for their effective and compliant operation.

*Studies on SAT stage.*

Conducted at the enterprise to confirm compliance with equipment specifications (European Commission, 2015). Acceptance criteria: compliance with technical requirements and intended use.

*Qualification studies* were performed on an automated linear continuous-motion washing machine, where vials undergo various cleaning stages, including pre-washing, main washing, and rinsing.

ISO8362-1 Type I 100R glass vials with a 20 mm neck diameter, manufactured by Bormioli Pharma S.p.A., Italy, were used for tests.

*Washing and preparation process for vials for sterile formulations.*

The automatic vial washing machine is designed for external and internal cleaning of glass cylindrical containers with volumes of 50 and 100 ml. Vials, packed in polyethylene wrapping, are transported to a "D"-class cleanroom where the washing machine and sterilization/depyrogenation tunnel are installed. Vials are unpacked and placed on the feed tray/conveyor of the washing machine, from where they are transported to the washing zone and undergo all stages of cleaning including: Ultrasonic cleaning; Washing with recirculated water; Washing with purified water (PW); Final rinsing with water for injection (WFI). The vials are unloaded from the washing machine and transported via a conveyor to the sterilization/depyrogenation tunnel, where they undergo the following sterilization stages: preheating – wet vials are preheated and dried; sterilization/depyrogenation: the vials are exposed to high temperatures to ensure sterility and the removal of pyrogens; cooling: the vials are cooled to 20°C.

Qualification studies included testing for the absence of contaminants on the surfaces of vials and inside them after completing a washing cycle in the machine. For these tests, a predetermined amount of each contaminant was applied to test vials, and the number of residues was determined after the washing cycle. The reduction in contaminants was used to evaluate the machine's performance.

*Sodium chloride challenge test (soluble substances).*

A 30% aqueous solution of sodium chloride was prepared, and 0.1 ml was applied to the inner surface of 10 test vials. The vials were rotated to coat their inner surfaces and allowed to air-dry at room temperature.

The test vials were marked and loaded into the washing machine along with uncontaminated vials. The test vials were placed at the beginning, middle, and end of the washing cycle. After washing cycle, the vials were carefully removed to avoid environmental contamination.

The vials were rinsed with distilled water, and the residual amounts of sodium chloride in the rinses were examined by a qualitative reaction. 0.2 ml of 1.0 M silver nitrate and 1 ml of dilute nitric acid were added. The procedure was repeated for flushes from containers not contaminated with sodium chloride. Acceptance criteria: all vials should be free of sediment, opalescence, or turbidity. The amount of chloride ions was determined by direct argentometry with potentiometric determination of the equivalence point (Pearson, 1970). Acceptance criteria: absence of sodium chloride in the rinses from the inner surface of the vials after washing.

*Test for the absence of chemicals (with alkali).*

An aqueous solution of alkali of known concentration was prepared and 10 vials were contaminated, subjected to a washing cycle, and the wash water was collected similarly to the test with sodium chloride. The alkali content of the wash water was determined by titration with a standard solution of sulfuric acid until the color of the phenolphthalein indicator changed (Dhoke, 2023). Acceptance criteria: absence of alkali in the rinses from the inner surface of the vials after washing.

*Chemical contamination (riboflavin testing).*

The use of fluorescent riboflavin allows for clear visualization of areas that are difficult to clean (edges, corners, etc.) (Salo, 2008). An aqueous solution of riboflavin (Hubei Guangji Pharmaceutical Co., Ltd., China) was prepared at a concentration of 0.2 g/L as a test residue of the

chemical. The aqueous solution was applied to the surface of 10 test vials to be loaded into the washing machine. Riboflavin is highly soluble in water and has an ultraviolet fluorescence at 385-395 nm. The contamination has a fluorescent yellow color that is easily visualized (VDMA, 2007). The test vials were placed between the other vials so that they would enter the washing machine at the beginning, middle and end of the washing cycle. After the washing cycle, the test vials were carefully removed to avoid other contamination from the environment. The cleaning efficiency was evaluated based on the presence of any residual contamination by visual assessment and under UV light at 360 nm to detect any signs of riboflavin contamination by fluorescence. The criterion for machine compliance was the absence of riboflavin fluorescence on the inner surfaces of the vials after washing.

### Results and Discussion

The washing and preparation machine for sterile vials is a relatively simple device used to clean containers during pharmaceutical manufacturing. The first acceptance test (SAT) was conducted at the pharmaceutical enterprise. During SAT acceptance, only installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ) of the machine were performed, as no regulatory requirements explicitly specify that washing machine performance must be qualified.

The SAT included documentation review, system connectivity verification, and control point identification. The results are summarized in Tables 1–3. Documentation was critical for successful commissioning and verification.

Table 1. Documentation Review for Proper Installation and Operation of the Vial Washing Machine

No.	Parameter	Available or not?		
		Yes	No	Undetermined
1.	Design specifications (DS) Drawings of the general location	+		
2.	Electrical Wiring Diagrams	+		
3.	Installation Instructions	+		
4.	Operation Manual and Functional Specifications (FS)	+		
5.	Maintenance Instructions	+		
6.	Material Certificates	+		
7.	IQ Protocol	+		
8.	OQ Protocol	+		
9.	FAT Protocol and Report	+		
10.	SAT Protocol	+		
11.	Instructions for Key Machine Components	+		
12.	Functional Specification	+		
13.	Equipment Design Specifications	+		
14.	Supplier test documents such as welder qualifications, welding records, roughness checks	+		
15.	Cleaning Instructions	+		
16.	Original Instructions and Qualification Certificate for	+		

Key Components			
----------------	--	--	--

The machine's design and functional characteristics met the User Requirements Specification (URS).

**Table 2.** Verification of Utility supply systems Parameters of the Vial Washing Machine for Sterile Forms

No.	Parameter	Expected Result		
		Accept	No	Undetermined
1.	Total power load 15.7 kW (380 V, 50 Hz, 3 phases, 5 wires)	√		
2.	Compressed air 50 [L/min] at 6-7 [bar]	√		
3.	WFI pressure [bar] 3-4 [bar]	√		
4.	WFI temperature [°C] 70-80 [°C]	√		
5.	WFI consumption [m <sup>3</sup> /h] 1.0 [m <sup>3</sup> /h]	√		
6.	Length (mm) To be specified on site	√		
7.	Width (mm) To be specified on site	√		
8.	Height (mm) To be specified on site	√		
9.	Weight (kg) To be specified on site	√		

The location environment of the bottle washing machine was also checked, namely the available space in the production room (the room plan was assessed), the available ceiling height, the requirements for drains (pH neutralization, wastewater cooling), and the maximum noise level allowed (dBA). The verified parameters confirm that the Installation Qualification (IQ) has been successfully completed. The automated vial washing and preparation machine has been installed as specified in the URS, and the utility systems are sufficient to support its operation and ensure proper functionality of the equipment.

**Table 3.** Verification of Control Units for the Vial Washing Machine for Sterile Forms

№	Parameter	Requirements						Result	Remarks
		Custo mize	Display	Stop	Signal	Manua l reset	Autom a-tic reset		
1.	Performance and applications	◆	◆					+	

2.	Low compressed air pressure		◆	◆	◆	◆		+	
3.	Low pressure WFI		◆	◆	◆	◆		+	
4.	Low recycled water pressure		◆	◆	◆	◆		+	
5.	Vials min. accumulation at the power supply station		◆	◆	◆		◆	+	
6.	Pump overloading		◆	◆	◆	◆		+	
7.	Low water level		◆	◆	◆		◆	+	
8.	Low water temperature		◆	◆	◆		◆	+	
9.	Engine overloading		◆	◆	◆	◆		+	
10.	Feed from the next machine is blocked or malfunctioning		◆	◆	◆		◆	+	

Therefore, the results of the on-site acceptance test (SAT), which includes the installation qualification (IQ), are satisfactory and can guarantee that the washing machine, once installed and configured, will operate according to the URS design parameters and the prepared containers meet the expectations for cleanliness, identity, safety and quality. Based on the results of the SAT acceptance, the vial washing cycles were determined, as shown in Table 4.

**Table 4:** Washing cycles and utilities systems applied to the sterile vial washer

No. of washing cycle	Cycles	Utilities systems
1	Ultrasonic cleaning	Compressed air + tap water
2	Pre-washing of vials	Recycled water (recycled water)
3	Vial blowing	Compressed air, tap water
4	Washing of vials	Purified water (WP)
5	Vial blowing	Sterile compressed air
6	Rinsing vials	Water for injection (WFI)
7	Drying of vials	Sterile compressed air

As can be seen from Table 4, the preparation of compressed air and its supply to the vial washing machine has a significant impact on meeting the requirements for the preparation of non-sterile primary packaging. Cleanliness is achieved by the machine's option of inverting the container under the influence of gravity and the use a filtered compressed air for cleaning process.

Test vials were prepared and vial washing cycles were performed. The riboflavin test is designed to provide a preliminary demonstration that the proposed wash cycles clean the vials. Fig. 1 shows the preparation of test vials for the study of the absence of chemicals with riboflavin.



Fig. 1. Prepared test vials for chemical-free studies with riboflavin under UV light at 360 nm.

The results of the evaluation of the cleaning and preparation of pharmaceutical containers after the washing cycle are presented in Table 5.

**Table 5.** Results of qualification tests for cleaning and preparation of pharmaceutical containers after the washing cycle

Qualification tests	Total number of vials	Number of test vials	Number of contaminated vials	
			Visual assessment	Evaluation under ultraviolet light
Sodium chloride challenge test (soluble substances)	300	30	Not detected	-
Test for the absence of chemicals (with alkali)	280	28	Not detected	-
Chemical contamination (riboflavin testing)	300	30	Not detected	Not detected

This successful run of a full cleaning cycle demonstrates that all systems are functioning correctly and confirms that all sensors and probes are calibrated, operational, and compliant with the requirements outlined in the URS.

Contaminant testing was conducted on both the surfaces and interiors of the vials post-wash cycle, with predetermined amounts of various contaminants applied to test vials prior to washing. Post-cycle evaluations detected no residual contaminants, highlighting the high performance of the machine.

Additionally, riboflavin testing was employed to identify critical cleaning points that could pose hygiene risks or structural defects. Based on these results, the Operational Qualification (OQ) was successfully completed.

### Conclusions

Based on the results of the on-site acceptance testing (SAT-acceptance), including documentation review, system connections, and control unit verification, it has been established that the equipment, its configuration, and spare parts comply with the technical specifications outlined in the contract. The equipment meets the preselected design parameters. The results obtained are satisfactory and confirm that, after installation and setup, the washing machine will function properly, ensuring that the washed and prepared containers meet expectations for cleanliness, identity, safety, and quality.

The communication systems and washing/preparation cycles for pharmaceutical vials intended for sterile medicinal forms have been defined.

Contaminant testing on vial surfaces and interiors after the machine's washing cycle, using test contaminants such as soluble substances (sodium chloride), chemical agents with alkali, and riboflavin, followed by post-wash evaluations, confirmed the absence of contaminants. This indicates the high performance of the machine and the effectiveness of the selected washing cycle.

### Acknowledgments

None.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Dhoke, S. (2023). *Determination of alkalinity in the water sample: A theoretical approach*. *Chemistry Teacher International*, 5(3), 283-290. <https://doi.org/10.1515/cti-2022-0052>
2. Ditter, D., Mahler, H.-C., Gohlke, L., Nieto, A., Roehl, H., Huwyler, J., Wah M., Allmendinger, A. (2018). Impact of Vial Washing and Depyrogenation on Surface Properties and Delamination Risk of Glass Vials. *Pharmaceutical Research*, 35(7). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2421-6>
3. European Commission. (2013–2014). *Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* (EudraLex, Volume 4) [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en)
4. European Commission. (2015). *EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 15: Qualification and validation* (EudraLex, Volume 4). [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2015-10\\_annex15\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2015-10_annex15_0.pdf)
5. Jameel, F., Alexeenko, A., Bhambhani, A., Sacha, G., Zhu, T., Tchessalov, S., et al. (2021). Recommended best practices for lyophilization validation part II: Process qualification and continued process verification. *AAPS PharmSciTech*, 22, 266. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02107-6>
6. Krishnan, S., & Kerwin, B. A. (2024). Roadmap for drug product development and manufacturing of biologics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113(2), 314-333. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.11.004>
7. Kuzmina, H. I., & Strokan, A. P. (2013). Suchasni tendentsii zabezpechennia yakosti produktsii na pidpriemstvakh farmatsevychnoi promyslovosti [Modern trends in quality assurance in pharmaceutical industry enterprises]. *Visnyk Khmelnytskoho natsionalnoho universytetu – Bulletin of the Khmelnytskyi National University*, 3, 144-147.
8. Lindboe, W. G. (2021). Validation of container preparation processes. In *Handbook of Validation in Pharmaceutical Processes* (4th ed.). P.517-525 <https://doi.org/10.1201/9781003163138>

9. Liu, F., & Hutchinson, R. (2024). Visible particles in parenteral drug products: A review of current safety assessment practice. *Current Research in Toxicology*, 7, 100175. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2024.100175>
10. Lopolito, P., Houtte, O., & Dion, M. (2017). Cleaning validation considerations for automated washing systems. *Pharmaceutical Engineering*, 37(2), 48–54.
11. Nesterchuk, M. M., Lebedynets, V. O., & Bursakov, A. V. (2009). Kvalifikatsiia obladnannia v laboratoriiakh farmatsevychnoho profilu [Qualification of equipment in pharmaceutical profile laboratories]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii – Management, Economics, and Quality Assurance in Pharmacy*, 6, 17–22.
12. Pearson, J. T., & Elstob, C. M. (1970). Potentiometric determination of sodium using a sodium ion responsive glass electrode. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 22, 73-80. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1970.tb08395.x>
13. Saliy, O. O., Kuzmina, H. I., & Pavliuk, K. R. (2019). *Zviazok filosofii oshchadlyvoho vyrobnytstva i GMP dlia zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv [The connection between lean manufacturing and GMP philosophies for ensuring drug quality]*. In A. F. Popov (Ed.), *Fizyko-orhanichna khimii, farmakolohiia ta farmatsevychna tekhnolohiia biolohichno aktyvnykh rehovyn* (Vol. 2, pp. 127-137). KNUTD.
14. Salo, S., Friis, A., & Wirtanen, G. (2008). Cleaning validation of fermentation tanks. *Food and Bioproducts Processing*, 86(3), 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2007.10.019>
15. Schaut R.A., Peanasky J.S., DeMartino S.E., Schiefelbein S.L. (2014). A new glass option for parenteral packaging. *PDA journal of pharmaceutical science and technology*.;68(5):527–34 <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2014.00998>
16. Shinde, S. J., Jain, P. S., & Kale, N. K. (2014). Critical review on qualification of sterilization equipment in aseptic processing. *Journal of Pharmaceutical and BioSciences*, 1(2014), 24–35.
17. Tarasenko, H. V., Zmiiivska, I. S., Saliy, O. O., & Popova, M. E. (2023). Analiz enerhoefektyvnykh tekhnolohii vyrobnytstva likarskykh zasobiv [Analysis of energy-efficient technologies in drug production]. *Technologies and Engineering*, 5, 123–132. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.5.11>
18. Teska, B. M., Brake, J. M., Tronto, G. S., & Carpenter, J. F. (2016). Aggregation and particle formation of therapeutic proteins in contact with a novel fluoropolymer surface versus siliconized surfaces: Effects of agitation in vials and in prefilled syringes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(7), 2053-2065. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.015>
19. U.S. Food and Drug Administration. (2024). Drug product containers and closures (21 CFR 211.94). Code of Federal Regulations. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211/subpart-E/section-211.94>
20. VDMA. (2007). *Riboflavin test for low-germ or sterile process technologies*. Frankfurt/Main: VDMA. [https://www.vdma.org/documents/34570/15118518/Information\\_Sheet\\_Riboflavintest\\_Sterile\\_VT\\_2007\\_12\\_R2.pdf/77f86630-403d-25ef-bb2c-41c986b8513f?t=1623850110891/1000](https://www.vdma.org/documents/34570/15118518/Information_Sheet_Riboflavintest_Sterile_VT_2007_12_R2.pdf/77f86630-403d-25ef-bb2c-41c986b8513f?t=1623850110891/1000)
21. Yakovenko, V. K., Heorhiiants, V. A., & Dorovskyi, O. V. (2015). Pidkhody do kvalifikatsii dyzainu spektrofotometrychnoho obladnannia, shcho vykorystovuietsia pry analizi roslynnykh likarskykh zasobiv [Approaches to the qualification of the design of spectrophotometric equipment used in the analysis of herbal medicinal products]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal – Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 6, 53–59.
22. Yoneda, S., Torisu, T., & Uchiyama, S. (2021). Development of syringes and vials for delivery of biologics: Current challenges and innovative solutions. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 18(4), 459–470. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1853699>