



## ФАРМАЦЕВТИК КОРХОНАЛАРДА ТОЗАЛАШ ЖАРАЁНИ ВАЛИДАЦИЯСИГА ҚУЙИЛГАН ТАЛАБЛАР ВА МАСО НИ АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ

**Сабуров Ильхом Комилович**, Сифат буйича рахбар ўринбосари, МЧЖ «UZGERMED PHARM» ҚК

**Юнусходжаева Нодира Абдухамитовна**, Фан доктори, доцент, Ташкент Фармасевтика Институту.

**Аннотация.** Мақолада фармацевтик корхоналарда амалга ошириладиган тозалаш жараёнларининг валидациясига қуйилган талаблар ҳамда МАСО ни аниқлаш усуллари ёритилган.

**Калит сўзлар:** тозалаш жараёнлари валидацияси, МАСО - Maximum Allowable Carry-Over

## ТРЕБОВАНИЯ К ВАЛИДАЦИЯ ОЧИСТКИ И МЕТОДҚ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАСО В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

**Сабуров Ильхом Комилович**, Заместитель директора по качеству, СП ООО «UZGERMED PHARM»

**Юнусходжаева Нодира Абдухамитовна**, Доктор фармацевтических наук, Ташкентский Фармацевтический институт

**Аннотация.** В статье описано методы определения МАСО и требования для проведения валидация очистки в фармацевтических предприятиях.

**Ключевые слова:** Валидация процесса очистки, МАСО - Maximum Allowable Carry-Over.

## REQUIREMENTS FOR THE VALIDATION OF CLEANING PROCESSES AND THE METHOD FOR DETERMINING THE MACO IN PHARMACEUTICAL FACTORIES

**Saburov Ilhom Komilovich**, Deputy Director for Quality, JV LLC «UZGERMED PHARM»  
**Yunuskhodjaeva Nodira Abdukhaitovna**, DSc, dotsent, Tashkent, Tashkent Pharmaceutical Institute, Uzbekistan

**Annotation.** The article describes a method for determining MACO and the requirements for validating of cleaning processes in pharmaceutical factories.

**Key words:** Validation of the cleaning process, MACO - Maximum Allowable Carry-Over.

**Кириш.** *Тозалаш жараёнлари валидацияси* – бу тозалаш ишларини амалга ошириш учун танланган усулнинг, ундан кутилаётган натижага, яъни дори воситалари билан туғридан туғри контакда бўладиган хоналар, ускуналар ва ёрдамчи материалларнинг тозалигига эришилаётганини амалда исботлаш учун олиб бориладиган эксперимент-тажрибалар тўпламидир.

*MACO - Maximum Allowable Carry-Over* – бу дори моддаси қолдиғининг тозалаш жараёнларидан кейин сақланиб қолиши мумкин бўлган максимал миқдоридир. Яъни ҳар бир дори моддасининг МАСО миқдори шундай миқдорга тенгки, токи тозалаш жараёнларидан сўнг шу белгиланган мидордан кам бўлиши, унинг кейинги дори воситаси таркибида учраши эҳтимолини юқотади учраган тақдирда ҳам у зарарсиздир.



Ҳозирги вақтда ишлаб чиқаришнинг фармацевтика йўналиши бутун дунё миқёсида кенг ривожланиб бораётганлиги сабабли, дори воситаларининг ишлаб чиқарилиш жараёнларига ўрнатилаётган талаблар ҳам мураккаблашиб бормоқда. Ўз ўрнида бу инсонларни сифатли, хавфсиз ва самарадор дори воситалари билан таъминлашнинг бир омили бўлиб хизмат қилмоқда. Шунинг учун 1970 йилларда фармацевтика соҳаси учун яратилган талаблар ва стандартлар тўплами GMP (Good Manufacturing Process) “Яхши ишлаб чиқариш амалиёти” ҳозирги кунга қадар ривожланиб келди, талаблар йиллар давомида такомиллаштирилиб борилди. Бу ўз навбатида Ўзбекистон Республикасини ҳам четлаб ўтмайди, албатта. Ҳозирда республикада 100 дан ортиқ фармацевтик дори воситаларини ишлаб чиқариш билан фаолият юритувчи корхоналар мавжуд. Ва ушбу корхоналарда ишлаб чиқарилаётган дори дармон воситалари биринчи навбатда маҳаллий бозорни таъминлашга мўлжалланган бўлиб уларнинг сифатли, хавфсиз ва самарадор бўлиши ўз актуаллигига эга масаладир.

GMP (Good Manufacturing Process) “Яхши ишлаб чиқариш амалиёти” нинг асосий талабларидан бири бу ишлаб чиқариш жараёнларининг ҳар бир босқичида валидацияларни ўтказишдир. Бу билан дори воситаларининг сифтаини уларни ишлаб чиқариш жараёнидаёқ сифатини таъминлашга эришиш мумкин. Мана шундай валидацияларнинг энг муҳимларидан бири бу тозалаш жараёнларининг валидациясидир. Бунда айнан дори моддалари билан туғридан туғри контакта бўладиган ва ишлаб чиқариш босқичларида иштирок этадиган ишлаб чиқариш хоналари, ускуналари ва жараёнда иштирок этувчи ёрдамчи материалларнинг тозалаш учун белгиланган ишлар кетма кетлиги валидацияланади.

Тозалаш жараёнлари валидацияси – бу тозалаш ишларини амалга ошириш учун танланган усулнинг, ундан кутилаётган натижага, яъни дори воситалари билан туғридан туғри контакта бўладиган хоналар, ускуналар ва ёрдамчи материалларнинг тозаланишига эришилаётганини амалда исботлаш учун олиб бориладиган эксперимент-тажрибалар тўпламидир.

Ишлаб чиқариш ускуналарининг тозаланишига бўлган талаб GMP халқаро стандарти томонидан алоҳида эътибор билан қараладиган талаблардан биридир. Бунинг сабаби шундан иборатки, ишлаб чиқариш жараёнида бевосита иштирок этадиган ускуналар ва хоналар тайёрланаётган дори воситасининг зарарланиб қолишига сабаб бўлиши мумкин бўлган энг асосий омилдир. Бунда дори воситасининг турли дизенфектантлар билан ёки олдинги тайёрланган дори препаратларининг қолдиғи (тозалаш жараёнларининг самарали амалга оширилмаётганлиги сабабидан) билан зарарланиш эҳтимоли катта. Ишлаб чиқарилаётган дори препаратларининг таркибида аввалги чиқарилган дори препаратлари қолдиғининг сақланиши дори воситасининг сифат кўрсаткичларига таъсир қилиши ва бунинг оқибатида дори препаратининг самарадорлигини йўқолишига ёки янада салбий ҳолат дори воситасининг мўлжалланган касалликни даволамасдан балки, саломатлик учун хавфли бўлган воситага айланишига сабаб бўлиши мумкин. Дори воситаларининг кимёвий контаминацияси оқибатида юзага келган кўплаб ҳолатлар мавжуд. Фармацевтика соҳасида юқори мавқега эга бўлган корхоналар тарихида ҳам бир неча бор кимёвий контаминация туфайли бир қанча серияларнинг бозордан қайтариб олинганлигини кўриш мумкин. Бундай ҳолатлардан баъзи бирларини куйидаги 1 - жадвалда кўришимиз мумкин. Унда ишлаб чиқарувчи корхона, дори воситасининг шакли ва дозаси, сериявий маълумотлари кимёвий контаминация оқибати ёки нима сабабдан юзага келганлиги келтирилган.



1 – жадвал

Таъсир этувчи моддаларнинг контаминацияси натижасида юзага келган ҳолатлар (корхоналар мисолида)

Ишлаб чиқарувчи	Дори воситасининг номи	Дори воситасининг шакли ва дозаси	Сериявий маълумотлар	Контаминация сабаби
GlaxoSmith Kline	«Paroxetine HCL»	Таблетка 40мг	Lot # 2ZP3908 Яроқлилик муддати 05/15	Таъсир этувчи дори моддаси таркибида қолдиқ моддаларнинг ва эритувчининг қолиб кетиши
GlaxoSmith Kline	«Paroxetine HCL»	Таблетка 10мг	Lot # 2ZP3908 Яроқлилик муддати 05/15	Таъсир этувчи дори моддаси таркибида қолдиқ моддаларнинг ва эритувчининг қолиб кетиши
GlaxoSmith Kline	«Paroxetine HCL»	Таблетка 20мг	Lot # 2ZP3908 Яроқлилик муддати 05/15	Таъсир этувчи дори моддаси таркибида қолдиқ моддаларнинг ва эритувчининг қолиб кетиши
Novartis Pharma Productions	«Tekturna HCT»	Таблетка 300/25мг	Lot Number: F0036 Яроқлилик муддати 08/31/2014	Дор воситаларининг бирламчи қадоқлов воситалари таркибида фотосиёҳларни куйдириш учун ишлатиладиган Darocur 1173 борлиги
Novartis Pharma Productions	«Lescol XL»	Таблетка 80мг	Lot Number: F0017 Яроқлилик муддати 01/31/2015	Дор воситаларининг бирламчи қадоқлов воситалари таркибида фотосиёҳларни куйдириш учун ишлатиладиган Darocur 1173 борлиги
Novartis Pharma Productions	«Exforge»	Таблетка 10/320г	Lot Number: F0131 Яроқлилик муддати 11/30/2013	Дор воситаларининг бирламчи қадоқлов воситалари таркибида фотосиёҳларни куйдириш учун ишлатиладиган Darocur 1173 борлиги
Pliva Krakow Pharmaceutical	«Fluoxetine»	Капсула 10мг	Lot #: 6A211158 Яроқлилик Муддати 11/15	Капсула қобиқларидан қўланса ҳид келганлиги
Pliva Krakow Pharmaceutical	«Fluoxetine»	Капсула 20мг	Lot #: 6A211158 Яроқлилик Муддати 11/15	Капсула қобиқларидан қўланса ҳид келганлиги

**Ишнинг мақсади.** Тозалаш жараёнлари валидациясига қуйилган талабларини ҳамда МАСО ни аниқлаш тартибларини ўрганиш.

**Таъриба қисми.**

Тозалаш жараёнлари валидациясининг босқичлари қуйидаги жадвалда жамланди.

2 – жадвал

Тозалаш жараёнлари валидацияси учун амалга ошириладиган ишлар кетма кетлиги

№	Амалга ошириладиган ишлар	Босқичлар
1	Ишларни режалаштириш	№1
2	Тозалаш жараёнини ишлаб чиқиш	№2

20



3	Махсулотларни кимёвий ва физикавий характеристикаларидан келиб чиқган холда гуруҳлаш	№3
4	Зарур аналитик усулларни ишлаб чиқиш ва уларнинг валидацияси	№4
5	Тозалаш жараёнлари валидациясининг протоколини ишлаб чиқиш	№5
6	Тозалаш жараёни валидациясини 3 марта кетма кетликда ўтказиш	№6
7	Лаборатор тахлилларни ўтказиш	№7
8	Натижаларни баҳолаш, валидация хисоботини ёзиш	№8
9	Валидациядан муваффақиятли ўтган тозала усулини расмийлаштириш	№9
10	Ревалидация	№10

Тозалаш ишлари буйича валидация ишларини режалаштириш.

Мазкур босқичда қуйида жадвалда келтирилган маълумотларни тўплаш лозим бўлади.

3 – жадвал

#### Тозалаш жараёнлари

№	Гуруҳ	Керакли маълумотлар
1	Технологик ускуналар	Ускуналар руйхати
2		Дори моддалари билан тўғридан тўғри контакта бўладиган юзаларни хисоблаш
3		Тозалаш учун қийин бўлган нуқталарни белгилаб олиш
4	Дори воситаси	Дори воситасининг таркиби
5		Ишлаб чиқариш миқдорлари
6		Ингредиентларнинг эрувчанлик даражаси
7		Ингредиентларнинг захарлилиги
8		Таъсир этувчи моддаларнинг минимал терапевтик дозаси
9	Таъсир этувчи моддаларнинг суткалик максимал дозаси	
10	Қўлланилувчи эритувчилар ва дезинфекция воситалари	Фармацевтик ишлаб чиқариш жараёнларида қўлланилишга рухсат этилганлиги
11		Захарлилиги

Тозалаш жараёнини (услугубини) ишлаб чиқиш.

Барча ишлаб чиқарилувчи дори воситалари уларнинг физик ва кимёвий хусусиятларидан келиб чиқиб гуруҳларга ажратилиши лозим.

Фаол фармацевтик моддаларнинг эрувчанлик жаражаси;

Тозалаш жараёнининг қийинлиги;

Эритувчилар.

Ҳар бир ишлаб чиқариш ускунаси учун унинг хусусиятларидан келиб чиқган холда уни тозалаш усулини белгилаб олиш;

Қўл билан;

Автоматик тарзда ёки полуавтоматик тарзда;

Комплекс тарзда (қўл ва автоматик тарзда).

Тозалаш жараёнларининг ҳар бири учун технологик инструкцияни ёзиб чиқиш.

МАСО ни аниқлаш усуллари

Тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш учун корхонада ишлаб чиқарилаётган дори препаратларининг барчаси учун МАСО миқдорларни билиш муҳимдир. МАСО (Maximum Allowable Carry-Over) – бу дори моддаси қолдиғининг тозалаш жараёнларидан кейин сақланиб қолиши мумкин бўлган максимал миқдоридир. Яъни ҳар бир дори моддасининг МАСО миқдори шундай миқдорга тенги, токи тозалаш жараёнларидан сўнг шу белгиланган миқдордан кам бўлиши, унинг кейинги дори воситаси таркибида учраши эҳтимолини юқотади учраган



тақдирда ҳам у зарарсиздир. Умумий GMP қоидаларига асосан тозалаш жараёнларининг валидациясини ўтказишда ҳар бир дори моддаси учун MACOни ҳисоблашнинг учта йўналиши мавжуд ва талабга асосан турли йўналишларда ҳисоблаб топилган MACO миқдорлар ўзаро солиштирилиб учта натижа орасидан энг кичкинаси топилади. Аниқланган натижа айни ишлаб чиқарувчи корхона учун мазкур дори моддасининг MACO миқдори бўлиб ҳисобланади. Барча дори препаратлари учун MACO миқдорлар ҳисоблаб топилгандан кейин улар орасида энг кичик концентрация аниқланади ва ана шу дори препаратининг қўйилишидан кейинги тозалаш жараёнларининг валидацияси биринчи навбатда ўтказилади. Дори моддаларининг MACO қийматларини ҳисоблашда учта омил ҳисобга олинади.

Ҳар бир дори воситасининг мазкур корхонада ишлаб чиқарилиш ҳажми (минимум, регламент асосида тасдиқланган бўлиши ҳам мумкин);

Ишлаб чиқарилаётган дори воситалари таркибидаги асосий таъсир этувчи дори моддаси ва ёрдамчи моддаларнинг LD 50 дозалари;

Дори препаратларининг таркибидаги асосий таъсир этувчи модданинг концентрацияси;

Дори моддаларининг летал дозалари аҳамиятли кўрсаткич бўлганлиги учун улар илмий тасдиқланган манбадан олинган бўлиши керак.

Тўпланган барча маълумотлар асосида ҳар бир усул билан алоҳида MACO миқдорлар ҳисоблаб чиқилди. Ҳисобланган натижалар юқоридаги ёритилган усулларга мос равишда MACO 1, MACO 2, MACO 3 деб белгиланди. Ҳисоблаш жараёнларида ҳар бир усул учун тегишли формулалардан фойдаланилди (формулалар қуйида келтириб ўтилган).

$$MACO_1 = \frac{MDD \times SF \times MBS}{LDD} \quad (1)$$

Бунда:

MDD – мазкур дори воситасининг доза бирлиги, мг/мл;

SF–хавфсизлик омили;

MBS – мазкур дори воситасининг минимал тайёрланиш ҳажми, л;

LDD – бир кунлик максимал доза, мг;

$$MACO_2 = 10ppm \times MBS \quad (2)$$

Бунда:

MBS – мазкур дори воситасининг минимал тайёрланиш ҳажми, л;

$$MACO_3 = \frac{LD_{50} \times 70 \times SF \times MBS}{2000 \times LDD} \quad (3)$$

Бунда:

LD – летал доза миқдори; мг/кг;

70 – катта ёшли одамнинг ўртача тана массаси;

SF – хавфсизлик омили;

MBS – мазкур дори воситасининг минимал тайёрланиш ҳажми, л;

2000 – эмперик доимий катталиқ, 2000 мг/кг миқдорга эквивалент, (Бутун

Жаҳон Соғлиқ Сақлаш ташкилоти томонидан тасдиқланган);

LDD – бир кунлик максимал доза, мг;

Ҳавфсизлик омили дори воситасининг ишлатилиш шаклига қараб турлича бўлиши мумкин.

Ташқи қўллаш	0,1 – 0,01
Перорал	0,01 – 0,001
Парентерал	0,001 – 0,0001



Ўрганилган изланишлар натижасида тозалаш жараёнлари валидацияси учун GMP стандарти томонидан белгиланган талаблар ва уни ўтказиш учун олиб бориладиган ишлардан энг муҳими MACO ни аниқлаш тартиблари ва усуллари ўрганиб чиқилди.

Ўрганилган натижалар илмий ишни олиб бориш учун ўтказиладиган кейинги тажриба синовлари давомида қўлланилиши белгилаб олинди.

**Адабиётлар рўйхати:**

1. United States Pharmacopoeia/ Validation of compendia methods. USP26-NF21.2003.
2. «Чистые помещение и технологические среды» научно – практический журнал, №1, январь-март 2018
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания.
4. Эрмер Йоахим, Миллер Джон. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучшей практики. Пер. с англ. — М.: Группа компаний Виалек, -2013. - 512 с
5. Н.А. Юнусходжаева, К.А.Убайдуллаев. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов жидкого экстракта “Гемоста”.//Фармацевтический журнал. 2017.-№1.-С.29-33.