



УДК 615.45:519.2

## ОЦІНКА РИЗИКІВ В УМОВАХ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ПОРОШКІВ

Студ. С. М. Зенкіна, гр.МгЗХФ - 18

Науковий керівник: доцент О. П. Баула

Київський національний університет технологій та дизайну

**Мета і завдання.** Метою дослідження є ідентифікація, аналіза розробка критеріїв оцінки та контролю ризиків на різних етапах виробництва лікарських засобів у формі ліофілізованих порошків для виготовлення продукту з бажаною якістю.

Завдання роботи полягають у визначенні потенційних причин ризиків та аналізу наслідків їх впливу на етапах технологічного процесу; розрахунку пріоритету цих ризиків; визначення заходів контролю якості на всіх операціях виготовлення ліофілізованих порошків.

**Об'єкт та предмет дослідження.** Об'єктом дослідження є умови технологічного процесу на різних етапах виготовлення ліофілізованих порошків. Предметом дослідження є причини невідповідності результатів на кожному з етапів технологічного процесу та наслідки їх впливу на отримання якісних ліофілізованих лікарських засобів. Для оцінки ризиків виробництва ліофілізованих порошків застосовували методи критичного аналізу (проводили кількісну оцінку ризику та визначали пріоритет рівня ризику).

**Результати дослідження.** Ліофілізація представляє собою фізико-хімічний процес сушки, розроблений для видалення розчинників як з водного, так і не водного середовища шляхом сублімації і десорбції. Ліофілізація лікарських засобів більше трьох десятиліть успішно застосовується для отримання стабільних стерильних лікарських форм. За даними літератури це виробництво з кожним роком значно змінюється, розширюється і збільшується.

Сьогодні на фармацевтичному ринку понад 40% усіх лікарських засобів, що реалізуються, виготовлено в процесі ліофілізації. Як і будь-яка інноваційна технологія, ліофілізація має ряд переваг і недоліків. Цей підхід має спрощений закритий технологічний процес для забезпечення замкнутого захисту продукції і оператора при роботі з сильно діючими засобами; дозволяє прискорювати процес сушки для забезпечення можливості безперервної обробки та проводити онлайн-моніторинг за виробничим процесом і регулювати його.

Нами вивчався технологічний процес виготовлення лікарських засобів у формі ліофілізованих порошків, який проводиться в асептичних умовах і складається з кількох етапів:

- підготовки основного розчину до сублімації (наповнення водними розчинами ампул, флаконів тощо);
- заморожування підготовленого розчину;
- власне сублімаційне висушування;
- обробка ліофілізованого продукту (закупорювання флаконів, герметизація ампул або наступний розподіл ліофілізата, маркування).

Встановлено, що кожен етап технологічного процесу включає цілий ряд операцій, які можуть характеризуватися певними ризиками, пов'язаними з кваліфікацією персоналу і можливістю кантамінації мікроорганізмами виготовленої продукції, будовою виробничих приміщень і чистоти повітря в них, технологічного процесу та обладнання, спеодягу персоналу тощо.

Для виявлення найбільш критичних ризиків технологічних операцій ми застосували ефекти режимів несправності (відмови) такритичний аналіз (FMESA – Failure Mode Effectsand Criticality Analysis), для чого використали кількісну шкалу оцінювання ризиків.

Для визначення ризику (R) прийняті значення:

- тяжкості наслідків S (Severity): рівень 1 (низький) – до 5 (високий);

**Сучасні матеріали і технології виробництва виробів  
широкого вжитку та спеціального призначення**

*Промислова фармація*

- виникнення /ймовірностіO (Occurrence / Probability): рівень 1 (рідко) – до 5 (часто);
- частоти виявленняD (Detectability): рівень 1 (високий) – до 5 (низький).

Числовою мірою ризику (R) прийняли значення пріоритету рівня ризикуRPN (riskprioritynumber), який використовували для оцінки ризику окремих операцій, що формують весь процес.

$$RPN=S \cdot O \cdot D,$$

RPN оцінювали за такими критеріями:

- 0–19 – немає ризику;
- 20–39 –низький ризик;
- 40–59 – середній ризик;
- 60–100 – високий ризик.

RPN з найбільшим значенням має найвищий пріоритет длястворення запобіжних заходів, які можуть бути доречними для мінімізації ризиків.

Проаналізувавши потенційні відмови, причини їх виникнення та результати впливу 15-ти технологічних операцій виробництва ліофілізованих порошків встановлено, що всі операції мають певний ступінь ризику. Більшість операцій відносяться до низького ризику (RPN=20). До операцій, що мають середній ризик, відносяться: розчинність активного фармацевтичного інгредієнта(RPN=45); вимірювання рН середовища розчину і його регулювання, неправильна вибірка зразків, процес наповнення та стерилізації компонентів(RPN=40). Причиною цих ризиків, як правило, були: помилка персоналу, несправне або невідкаліброване обладнання, що призводило до деградації продукту, втрати стерильності, невідповідності результатів та як наслідок - відхилення партії.

Високий ризик (RPN=60)за аналізом всіх отриманих даних мала операція, пов'язана з надмірним часом утримання від закінчення готування до кінця заповнення продукцією ємностей. Причиною такого ризику найчастіше були: людська помилка чи несправність обладнання. Це призводило до руйнування продукту, збільшення домішок, збільшення мікробного забруднення, а це, в свою чергу, вимагало відхилення партії.

**Висновки.** Виходячи з вищевикладеного, проведені дослідження, що включали ідентифікацію, оцінку, аналіз, контроль та узагальнення даних щодо ризиків виробництва лікарських засобів у формі ліофілізованих порошків, представляли собою комплекс складних та досить трудомістких дій. Результати досліджень дозволили сформулювати обґрунтовані рекомендації щодо контролю та перевірки всіх операцій, що мають високий і середній ризик впливу. Цей підхід дозволяє вдосконалити та оптимізувати технологічний процесз метою отримання продукту високої якості.

**Ключові слова:** оцінка ризиків, ліофілізовані порошки, якість.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016.
2. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – К. : МОЗ України, 2011. – 35 с.
3. Shyam B. Mehta, Shouvik Roy, Han-Chang (Cathy) Yang, “Producton Stopper” in a Lyophilized Drug Product: Cosmetic Defector a Product Quality Concern/ Journal of Pharmaceutical Sciences.- N 107.-2018.- P. 1736-1740.
4. Гой А.М. Обґрунтування науково-методичних підходів до ідентифікації та оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів /А. М. Гой, О.В. Посилкіна, Я.М. Деренська, М. І. Борщевська // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*, №3 (51), 2017.- С. 25-32.