

О. П. БАУЛА, О. О. САЛІЙ, О. О. ШЕВЧЕНКО, Т. О. ШЕВЧЕНКО

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

РИЗИК-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО РОЗРОБКИ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ЯКОСТІ НА ВИРОБНИЦТВІ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ПРОДУКЦІЇ *IN BULK*

Метою роботи є визначення напрямів ризик-орієнтованого підходу до розробки та впровадження фармацевтичної системи якості з акцентуванням уваги на виробництві готових лікарських засобів із продукції *in bulk*, визначення основних чинників впливу на сталість функційних характеристик препаратів для забезпечення їх відповідності своєму призначенню згідно з вимогами міжнародних стандартів якості, належної виробничої практики та управління ризиками для якості.

Результати. Визначено 29 фармацевтичних підприємств, що мають в Україні ліцензію на фасування та пакування лікарських засобів з продукції *in bulk*. Розроблено стратегію контролю для виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* як комплекс заходів, що охоплює: вхідний контроль продукції *in bulk*; контроль первинного, вторинного пакування та маркування; контроль інструкції для медичного застосування і готового лікарського засобу під час випуску та протягом терміну зберігання; контроль умов функціонування приміщень та обладнання, параметрів стадій фасування і пакування. Проведено аналіз специфіки виробництва готових лікарських засобів із продукції *in bulk* та визначено напрями ризик-орієнтованого підходу до розробки і впровадження фармацевтичної системи якості за цього виду виробництва на підставі оцінки ризиків суттєвих чинників впливу на фармацевтичне виробництво та застосування відповідних методів управління ризиками для якості за виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk*.

Висновки. Визначено, що ризик-орієнтований підхід до розробки та впровадження фармацевтичної системи якості на виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* є стратегічним напрямом, що на якісно новому рівні дозволяє підвищувати результативність системи управління якістю, досягати певних цілей, запобігати негативним впливам на якість та безпеку лікарських засобів, у найкращий спосіб задовольняти потреби споживачів. У ході досліджень було визначено гарантії якості, що їх має надавати фармацевтична система якості під час виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk*, та розроблено стратегію контролю.

Ключові слова: продукція *in bulk*; лікарський засіб; якість лікарських засобів; ризик-орієнтований підхід; фармацевтична система якості; належна виробнича практика; оцінка ризиків для якості

O. P. BAULA, O. O. SALIY, O. O. SHEVCHENKO, T. O. SHEVCHENKO

Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

THE RISK-ORIENTED APPROACH TO THE DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM IN THE PRODUCTION OF *IN-BULK* FINISHED PRODUCTS

Aim. To determine the areas of the risk-based approach to the development and implementation of the pharmaceutical quality system with the emphasis on the production of *in-bulk* finished products, identify the main factors affecting the stability of the functional characteristics of drugs in order to provide their compliance with the international quality standards, Good Manufacturing Practice and quality risk management.

Results. 29 pharmaceutical companies with the license in Ukraine for dispensing and packing of medicines from *in-bulk* products have been identified. The control strategy for the production of medicines for *in-bulk* products has been developed as a set of measures covering the incoming control of *in-bulk* products, the primary, secondary packing and their labeling, patient information leaflets, finished drug at release and shelf life, control of operating conditions of premises and equipment, parameters of dispensing and packing stages. The analysis of the specificity of the production of finished drugs from *in-bulk* products has been performed, and the areas of the risk-oriented approach have been determined to the development and implementation of the pharmaceutical quality system in this type of production based on the risk assessment of significant factors affecting the pharmaceutical

production and the use of the appropriate risk management methods for quality in the production of medicines from *in-bulk* products.

Conclusions. It has been determined that the risk-oriented approach to the development and implementation of the pharmaceutical quality system in the production of medicines from *in-bulk* products is a strategic direction. It allows increasing the effectiveness of the quality management system at a qualitatively new level, achieving goals in order to prevent adverse effects on quality and safety, and it means the best possible customer satisfaction. In our research, the quality guarantees that the pharmaceutical quality system should provide in the production of medicines from *in-bulk* products have been identified, and the control strategy has been developed.

Key words: *in-bulk* products; medicines; drug quality; risk-based approach; pharmaceutical quality system; Good Manufacturing Practice; quality risk assessment

О. П. БАУЛА, Е. А. САЛИЙ, О. А. ШЕВЧЕНКО, Т. О. ШЕВЧЕНКО

Київський національний університет технологій і дизайну, Україна

РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ И ВНЕДРЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ПРОДУКЦИИ *IN BULK*

Цель. Определение направлений риск-ориентированного подхода к разработке и внедрению фармацевтической системы качества с акцентированием внимания на производстве готовых лекарственных средств из продукции *in bulk*, установление основных факторов влияния на устойчивость функциональных характеристик препаратов для обеспечения их соответствия своему назначению согласно требованиям международных стандартов качества, надлежащей производственной практики и управления рисками для качества.

Результаты. Определены 29 фармацевтических предприятий, имеющих лицензию в Украине на фасовку и упаковку лекарственных средств из продукции *in bulk*. Разработана стратегия контроля при производстве лекарственных средств из продукции *in bulk* как комплекс мероприятий, охватывающих входной контроль продукции *in bulk*, первичной, вторичной упаковки и их маркировки, инструкции для медицинского применения, готового лекарственного средства при выпуске и в течение срока хранения, контроль условий функционирования помещений и оборудования, параметров стадий фасовки и упаковки. Проведен анализ специфики производства готовых лекарственных средств из продукции *in bulk* и определены направления риск-ориентированного подхода к разработке и внедрению фармацевтической системы качества при таком виде производства на основании оценки рисков существенных факторов влияния на фармацевтическое производство и применение соответствующих методов управления рисками для качества при производстве лекарственных средств из продукции *in bulk*.

Выводы. Установлено, что риск-ориентированный подход к разработке и внедрению фармацевтической системы качества при производстве лекарственных средств из продукции *in bulk* является стратегическим направлением, которое позволяет повысить эффективность системы менеджмента качества на новом уровне, достичь поставленных целей, предотвратить неблагоприятное воздействие на качество и безопасность, обеспечить наилучшее удовлетворение потребностей потребителей. В ходе исследования были выявлены гарантии качества, которые должна обеспечивать фармацевтическая система качества при производстве лекарственных средств из продукции *in bulk*, и разработана стратегия контроля.

Ключевые слова: продукция *in bulk*; лекарственное средство; качество лекарственных средств; риск-ориентированный подход; фармацевтическая система качества; надлежащая производственная практика; оценка рисков для качества

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Забезпечення якості та безпеки готового лікарського засобу на будь-якому етапі фармацевтичної діяльності є домінуючими поняттями та головною метою підприємства, оскільки цей процес безпосередньо впливає не тільки на економічну та іміджеву складову суб'єктів підприємницької діяльності, але й стосується здоров'я та життя громадян. Тому кожне підприємство має розробити ефективну модель фармацевтичної системи якості з урахуванням своїх специфічних особливостей щодо обсягів вироб-

ництва, асортименту продукції, технологічних процесів, кадрового потенціалу, організаційної структури на підставі чинних вимог міжнародних стандартів якості ISO 9001 [1] та галузевих нормативних документів з питань фармацевтичної системи якості [2, 3] з метою досягнення якості продукції, визначення та підтримування контрольованого стану функційних характеристик процесів і показників якості препаратів та сприяння постійному поліпшенню якості. В умовах конкуренції, що посилюється на світовому фармацевтичному ринку лікарських засобів і є одним

із наслідків глобалізації світової економіки, фундаментальним принципом підвищення конкурентоспроможності підприємств стає прагнення до постійного вдосконалення якості фармацевтичної продукції. У системі охорони здоров'я ця теза знаходить своє відображення насамперед у забезпеченні ефективності, безпеки та якості лікарських засобів, що їх постачають на фармацевтичний ринок.

У сучасних умовах розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі настав критичний момент, який характеризується різноспрямованими тенденціями і зокрема збільшенням конкурентного впливу з боку міжнародних фармацевтичних компаній та відсутністю фінансових можливостей розробки інноваційних лікарських засобів. Разом із тим система охорони здоров'я потребує якісних дієвих ліків, які мають відповідну для нашої країни економічну доступність. Одним із способів розв'язання цієї проблеми в Україні є поступове впровадження виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk*, що за визначенням передбачає такі стадії виробничого процесу, як фасування та/або кінцеве пакування і маркування, а всі попередні стадії здійснює інший виробник [4]. Однак повну відповідальність за ефективність, безпеку та якість лікарського засобу несе саме виробник препаратів із продукції *in bulk*, який після державної реєстрації продукції *in bulk* має пройти реєстрацію готового лікарського засобу у споживчому пакуванні й отримати реєстраційне посвідчення відповідно до законодавчої та нормативної бази, що регулює обіг лікарських засобів в Україні [4-6]. Власник реєстраційного посвідчення на готовий лікарський засіб, отриманий із продукції *in bulk*, зобов'язаний розробити та впровадити ефективну фармацевтичну систему якості, яка б забезпечувала гарантії якості на всіх етапах життєвого циклу препарату та його відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційних дос'є продукції *in bulk* і готового лікарського засобу, а також мінімізувала б ризики щодо якості.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз останніх публікацій засвідчив дослідження у сфері фармацевтичної системи якості, зокрема в роботах таких учених, як А. А. Котвіцька, В. О. Лебединець, Н. О. Тахтаулова, О. С. Ромелашвілі, С. М. Коваленко, А. В. Бурсаков, Т. В. Зборовська. Фармацевтична система якості під час виробництва лікарських засобів перебуває в центрі уваги як нормативних документів [2, 3], так і наукових досліджень вітчизняних авторів у напрямках потенційних можливостей розширення регуляторних підходів на основі наукових даних та оцінок ризиків [7],

обґрунтування концепції визначення процесів системи управління якістю (СУЯ) фармацевтичного виробничого підприємства [8, 9], створення стратегії контролю на всіх етапах життєвого циклу лікарських засобів [10], дослідження діяльності з управління ризиками для якості лікарських засобів на етапі оптової торгівлі [11]. Аналіз фармацевтичної системи якості є предметом вивчення таких зарубіжних авторів, як О. А. Травіна [12]; впровадження належної практики з якості (GQP) у фармацевтичному виробництві – авторів Botet J. [13], O'Connor T. [14], Kumar N. [15]. Але досліджень стосовно визначення напрямів ризик-орієнтованого підходу до розробки та впровадження фармацевтичної системи якості, яка б правильно функціонувала на виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* в Україні, наразі не проводилось.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Особливу увагу останнім часом приділяють проблемам системно-процесного моделювання під час створення фармацевтичних систем менеджменту якості для фармацевтичних підприємств, які здійснюють повні цикли виробництва, починаючи від вихідної сировини й закінчуючи випуском готового лікарського засобу. Тоді як дослідження особливостей створення і впровадження системи управління якістю для компаній, які здійснюють виробництво готових лікарських засобів із продукції *in bulk*, залишаються поза увагою вчених. Хоча в сучасних ринкових умовах стабільна й успішна діяльність підприємства, що використовує продукцію *in bulk* у своєму виробництві, на нинішньому етапі розвитку фармацевтичної галузі здатна задовольнити потреби українського споживача високоякісною та ефективною фармацевтичною продукцією з очікуваною невисокою вартістю. Для забезпечення якості лікарського засобу із продукції *in bulk*, який проходить етапи життєвого циклу на різних фармацевтичних підприємствах, особливо актуальним є впровадження ризик-орієнтованого підходу для правильного функціонування ефективної фармацевтичної системи якості, основоположними принципами якої є процесний і системний підходи.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Мета роботи. Провести системний аналіз усіх факторів, які впливають на якість готового лікарського засобу, впровадити принципи управління ризиками, розробити сукупність організаційних заходів для забезпечення відповідності якості препарату його призначенню на основі чинних регуляторних вимог і норм вітчизняного законодавства, а також міжнародних стандартів та настанов з якості.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі проведеного аналізу ліцензійно-промислового виробництва лікарських засобів в Україні було визначено 29 підприємств, що мають ліцензію на фасування та пакування лікарських засобів з продукції *in bulk*, з яких 7 фармацевтичних компаній займаються тільки виробництвом лікарських засобів із продукції *in bulk* [16], а саме: ТОВ «Авант», ТОВ «Люм'єр Фарма», ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Вілан»», ТОВ «Пік-Фарма», ТОВ «Фарма Лайф», ТОВ «Фармасофт», ТОВ «ХФК «Біокон»». За даними Державного реєстру лікарських засобів України, станом на 15.11.2020 р. [17] в Україні зареєстровано 209 лікарських засобів у формі *in bulk* вітчизняного виробництва і 430 препаратів у такій же формі іноземного виробництва. Як свідчить аналіз тенденцій реєстрації лікарських засобів із продукції *in bulk*, заявниками і виробниками у цих випадках постають вітчизняні фармацевтичні підприємства, які щороку збільшують свої потужності й номенклатуру. Саме такі підприємства потребують розробки ризик-орієнтованих підходів до впровадження дієвої функційної фармацевтичної системи якості, яка охоплюватиме елементи, що стосуються як постачальників продукції *in bulk*, так і виробників готових лікарських засобів із продукції *in bulk*.

Виробник продукції *in bulk* здійснює важливі етапи життєвого циклу лікарського засобу, а саме: фармацевтичну розробку, трансфер технології та серійне виробництво до стадій фасування у первинне та/або вторинне пакування. На цих важливих етапах життєвого циклу препарату виробник продукції *in bulk* закладає, зберігає і постійно підтримує якість продукції. Система управління якістю виробника продукції *in bulk* має гарантувати, що розробка, виробництво та контроль забезпечують відповідність препаратів у формі *in bulk* своєму призначенню, вимогам реєстраційного дос'є та виключають ризики для пацієнтів, пов'язані із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів. Діяльність фармацевтичної компанії з виробництва готових лікарських засобів із продукції *in bulk* щодо якості має бути спрямована на інтегрування вимог до якості, що надаються виробником продукції *in bulk* до своєї фармацевтичної системи якості, яка охоплює заходи з організації технологічних стадій фасування та/або вторинного пакування, контролю якості, випуску та сертифікації серій, зберігання тощо.

На підставі аналізу нормативних вимог [1-3] нами запропоновано підходи до розробки комплексної системи, що передбачає об'єднання елементів фармацевтичної системи якості щодо

моніторингу функційних характеристик процесів та якості продукції, впровадження коригувальних та запобіжних дій, системи управління змінами, аналізування з боку керівництва, що їх реалізує виробник продукції *in bulk* і фармацевтична компанія, ліцензійна діяльність якої пов'язана з виробництвом лікарських засобів із продукції *in bulk*. Така фармацевтична система якості під час виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* має гарантувати, що:

- реалізація кожної серії готового лікарського засобу із продукції *in bulk* здійснюється відповідно до ефективної системи якості як виробника продукції *in bulk*, так і виробника готового лікарського засобу із продукції *in bulk*;
- розробку і дослідження продукції *in bulk* здійснено з урахуванням вимог належної виробничої практики;
- виробництво та контроль якості продукції *in bulk* здійснено відповідно до затверджених специфікацій і належної виробничої практики;
- реєстраційне дос'є відповідає формату Загального технічного документа, а продукцію *in bulk* зареєстровано відповідно до визначених вимог;
- транспортування та зберігання продукції *in bulk* здійснюється відповідно до вимог належної практики зберігання;
- організаційна структура підприємства з виробництва лікарських засобів з продукції *in bulk* має чітко визначені відповідальність і обов'язки керівництва;
- постачальники продукції *in bulk* діють на підставі затверджених письмових договорів;
- управління аутсорсинговою діяльністю здійснюється відповідно до затверджених процедур;
- стратегія контролю забезпечує контрольований стан за допомогою розробки і використання систем ефективного контролю і моніторингу щодо параметрів процесу і якості продукції;
- результати контролю продукції *in bulk*, параметрів технологічного процесу враховують під час випуску серії готового лікарського засобу, під час розслідування відхилень і для вживання запобіжних заходів, щоб уникнути потенційних відхилень, які могли б відбутися в майбутньому;
- контроль якості готових лікарських засобів із продукції *in bulk* здійснюється відповідно до визначених специфікацій та методик, затверджених під час державної реєстрації;
- постійне поліпшення якості лікарських засобів із продукції *in bulk* здійснюється шляхом вдосконалення процесів, зниження варіабельності, запровадження нововведень на підставі

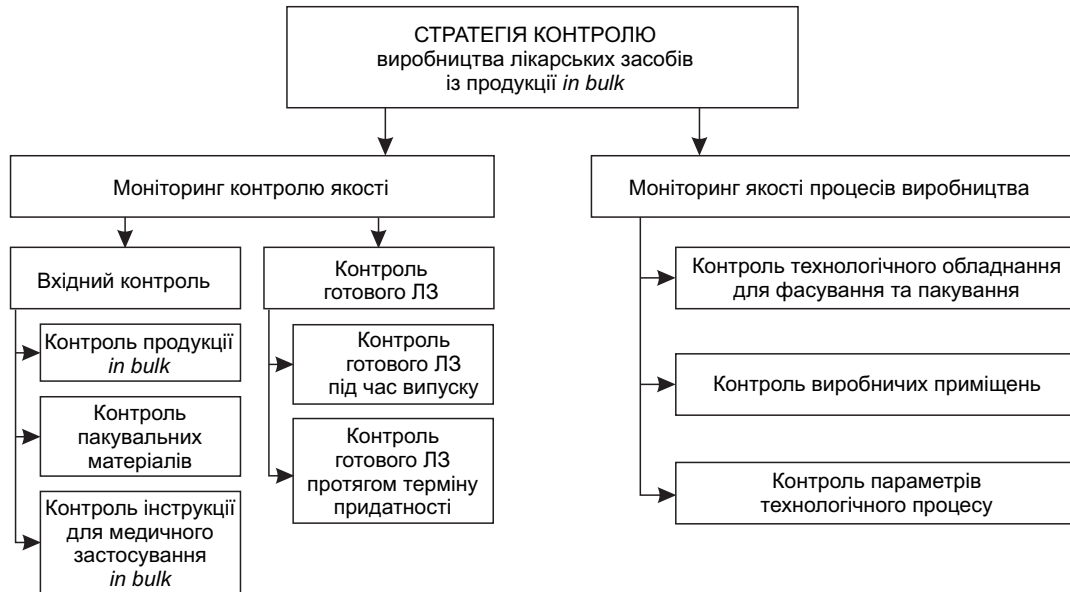


Рис. 1 Схема стратегії контролю виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk*

факторів управління знаннями та управління ризиками для якості;

- система управління змінами гарантує, що постійне поліпшення відбувається вчасно та в ефективний спосіб, а також забезпечує високий ступінь впевненості у тому, що зміна не призведе до непередбачуваних наслідків;

- коригувальні та/або запобіжні дії (CAPAs) здійснюються вчасно, ефективність їх контролюється і оцінюється відповідно до принципів управління ризиками для якості;

- уповноважена особа засвідчує, що кожну серію лікарського засобу було виготовлено й проконтрольовано відповідно до вимог реєстраційного досяє та будь-яких інших розпоряджень щодо виробництва, контролю і випуску готових лікарських засобів;

- якість готових лікарських засобів з продукції *in bulk* підтримується протягом усього терміну придатності під час їх зберігання, розподілу та обігу;

- процедура проведення самоінспекції та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють ефективність і придатність фармацевтичної системи якості, здійснюється періодично.

Функціонування всіх елементів фармацевтичної системи якості базується на правилах та принципах GMP та управлінні ризиками для якості. За реалізації вимог GMP на фармацевтичному підприємстві з виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* мають здійснюватися заходи щодо забезпечення необхідної кількості навченого персоналу, наявності відповідних приміщень для реалізації технологічних процесів та контролю якості, технологічного та аналітичного обладнання, яке пройшло кваліфікацію, функціонування належної практики докумен-

тування, реалізації технологічних стадій фасування та пакування, управління рекламаціями і розслідування дефектів якості, проведення самоінспекцій.

З'ясовано, що базовим елементом фармацевтичної системи якості є моніторинг функційних характеристик процесів та якості продукції. Дієвий моніторинг відбувається відповідно до стратегії контролю, що передбачає запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, які забезпечують функційні характеристики технологічного процесу та якість готового лікарського засобу. Для виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* стратегія контролю охоплює комплекс заходів, що передбачають вхідний контроль продукції *in bulk*, первинного, вторинного пакування та маркування, інструкції для медичного застосування, готового лікарського засобу під час випуску й протягом терміну зберігання, контроль умов функціонування приміщень та обладнання, параметрів стадій фасування і пакування. Запропоновану схему стратегії контролю виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* подано на рис. 1.

Отже, моніторинг функційних характеристик процесів та якості продукції фіксується у щорічних Оглядах з якості (PQR), що перебувають у межах відповідальності уповноваженої особи й демонструють незмінний рівень якості продукції, належну систему моніторингу і систему безперервних удосконалень у рамках актуалізованих правил GMP, принципів PQS і рекомендацій PIC/S.

Наступним етапом досліджень визначено, що стратегічним напрямом ризик-орієнтованого підходу до фармацевтичної системи якості

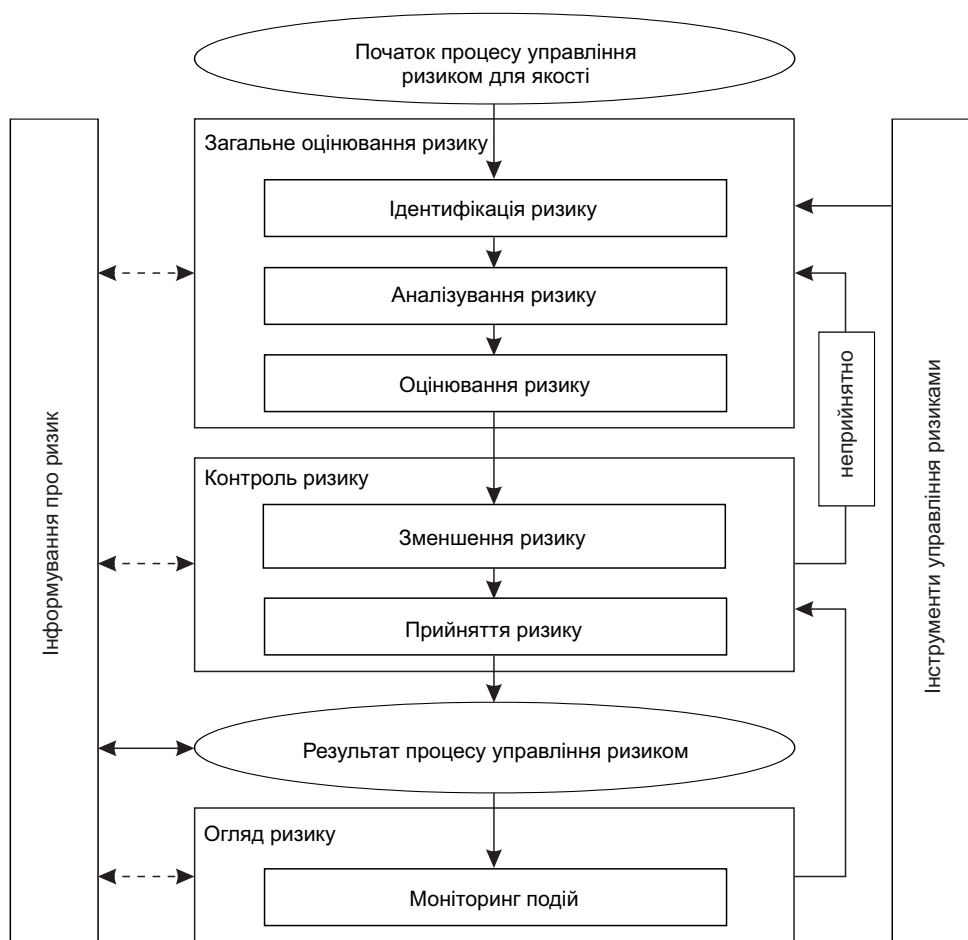


Рис. 2 Загальна схема процесу управління ризиками для якості на фармацевтичному підприємстві

на підприємстві з виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* є впровадження принципів і положень управління ризиками для якості, що передбачають реалізацію систематичного процесу для загального оцінювання, контролювання, інформування та огляду ризиків для якості лікарського засобу протягом життєвого циклу препарату. Інструменти управління ризиками для якості дієво сприяють прийняттю науково обґрунтованих та практичних рішень під час поліпшення і удосконалення системи

управління якістю фармацевтичного підприємства [18].

Відповідно до сучасних регуляторних принципів, оцінювання ризику для якості має базуватися на наукових даних і бути безпосередньо пов'язаним із захистом пацієнта, а рівень зусиль, формалізації та документування процесу управління ризиками має відповідати рівню ризику [19]. Загальну схему процесу управління ризиками для якості відповідно до ICH Q9 [18] наведено на рис. 2.

Таблиця 1

КІЛЬКІСНІ ЗНАЧЕННЯ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ НАСЛІДКІВ (S)

Тяжкість наслідків (S)	Опис значущості	Бали
Незначна	Без впливу на здоров'я людини	1
Несерйозна	Дуже малий або незначний вплив, що не має загрози для здоров'я людини	2
Серйозна	Не завдає серйозної шкоди здоров'ю людини або серйозних порушень функціонування організму	3
Критична	Важкі наслідки для пацієнта з тимчасовою втратою працездатності, загроза для функціонування організму	4
Катастрофічна	Смертельна небезпека для здоров'я і життя пацієнта	5

Таблиця 2

**КІЛЬКІСНІ ЗНАЧЕННЯ ОЦІНКИ
ЙМОВІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ (O)**

Ймовірність виникнення (O)	%	Бали
Дуже часто	51-100	5
Часто	21-50	4
Час від часу (випадково)	11-20	3
Рідко	3-10	2
Практично неможливо	до 2	1

Ключовим етапом процесу управління ризиками для якості є загальне оцінювання ризику, що забезпечує отримання інформації на доказовій основі, її аналізування для обґрунтованого контролю ризику та розуміння його потенційного впливу на якість лікарського засобу. Загальне оцінювання ризику щодо виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* проводили для таблеток, що проходять стадії фасування у blisterне первинне пакування і пакування у вторинне пакування, із застосуванням методу аналізування видів, наслідків і критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) відповідно до стандарту ДСТУ ІЕС/ISO 31010:2013 [19] та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [18].

Для проведення загального оцінювання ризику щодо виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* у формі таблеток було прийнято кількісні значення оцінки тяжкості наслідків (S), ймовірності виникнення (O) та чистоти виявлення (D), які подано в табл. 1-3.

Кількісну оцінку величини ризику (R) проводили за значенням пріоритетності рівня ризику

Таблиця 3

**КІЛЬКІСНІ ЗНАЧЕННЯ ОЦІНКИ
МОЖЛИВОСТІ ВИЯВЛЕННЯ (D)**

Можливість виявлення (D)	%	Бали
Велика	більше 98	1
Значуща	95-98	2
Середня	85-95	3
Мала	80-85	4
Дуже мала	менше 80	5

RPN (Risk Priority Number), яке розраховували за формулою (1):

$$RPN = S \times O \times D, \quad (1)$$

де S (Severity) – тяжкість наслідків, бали від 1 (незначна) до 5 (катастрофічна); O (Occurrence) – ймовірність виникнення, бали від 1 (практично неможливо) до 5 (дуже часто); D (Detectability) – можливість виявлення, бали від 1 (велика) до 5 (дуже мала).

Для RPN було визначено відповідні категорії ризику, а саме:

RPN від 0 до 10 – неістотний ризик – категорія 1;

RPN від 11 до 39 – прийнятний ризик – категорія 2;

RPN від 40 до 69 – значний ризик – категорія 3;

RPN від 70 і вище – неприйнятний ризик – категорія 4.

Результати загального оцінювання ризику щодо виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* у формі таблеток, яке було проведено відповідно до методу FMECA, подано в табл. 4.

Таблиця 4

**ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ ЩОДО ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ПРОДУКЦІЇ
in bulk У ФОРМІ ТАБЛЕТОК, ПРОВЕДЕНЕ ВІДПОВІДНО ДО МЕТОДУ FMECA**

Потенційна причина відмови	Потенційна причина виникнення	Потенційний вплив відмови	Ризики (R)			RPN
			S	O	D	
1	2	3	4	5	6	7
Невідповідність показників якості специфікації вхідного контролю продукції <i>in bulk</i>	Невиконання умов договору постачальником продукції <i>in bulk</i> , недотримання умов транспортування та зберігання	Відмова від поставленої серії продукції <i>in bulk</i>	5	3	2	30
Невідповідність показників специфікації матеріалів первинного пакування	Невиконання умов договору постачальниками матеріалів первинного пакування	Вплив на показники якості лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	4	3	2	24
Невідповідність маркування на первинному та вторинному пакуванні	Невиконання умов договору постачальниками друкованої продукції	Відмова від випуску серії лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	4	3	3	36
Невідповідність графічного зображення вторинного пакування	Невиконання умов договору постачальниками друкованої продукції	Загримка випуску серії лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	2	3	3	18

1	2	3	4	5	6	7
Невідповідність інструкції для медичного застосування	Невиконання умов договору постачальниками друкованої продукції, помилки персоналу	Затримка випуску серії лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	4	3	3	36
Перехресна контамінація, плутанина з пакувальними матеріалами	Недостатні заходи із запобігання перехресній контамінації та плутанині з пакувальними матеріалами, помилки персоналу	Вплив на якість лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	4	3	3	36
Невідповідність параметрів процесу фасування у блистерне пакування	Неналежний контроль параметрів процесу, проблеми з лінією фасування	Відмова від випуску серії лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	4	4	3	48
Невідповідність на стадії пакування у вторинне пакування	Неналежний контроль продукції на стадії пакування, проблеми з лінією пакування, помилки персоналу	Затримка випуску серії лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	3	4	3	36
Невідповідність номера серії і терміну придатності на первинному і вторинному пакуванні	Недостатня перевірка операції штампування, збій програмного забезпечення, помилки персоналу	Відмова від випуску серії лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	3	3	3	27
Невідповідність показників якості специфікації лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	Незабезпечення гарантій якості фармацевтичною системою якості	Відмова від випуску серії лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	5	3	2	30
Невідповідність умовам зберігання лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	Недотримання умов зберігання лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	Вплив на якість лікарського засобу із продукції <i>in bulk</i>	5	3	3	45
Невідповідність показників якості специфікації дослідження стабільності ЛЗ із продукції <i>in bulk</i>	Прихований брак виробника продукції <i>in bulk</i> , який з різних причин не визначено на етапі вхідного контролю	Випуск в обіг неякісної продукції	4	4	3	48

Отримані дані оцінювання ризику виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* мають стати дієвим інструментом на етапі контролю ризику для вжиття заходів щодо зниження ризиків і/або прийняття ризиків. Кількість витрачених зусиль і ресурсів, спрямованих на зниження ризику, має бути пропорційною критичності цього ризику. Заходи, спрямовані на мінімізацію ризику, мають фокусуватись на процесах зниження ступеня впливу ризику на якість продукту, зниження критичності наслідків і ймовірності виникнення. У разі виявлення категорії ризику, означеної як «неприйнятний ризик», має бути призупинено діяльність з виробництва лікарського засобу до усунення дії небезпечного чинника або зменшення цієї дії як мінімум до категорії «значного ризику».

Отже, ризик-орієнтований підхід у фармацевтичній системі якості, який базується на загальному оцінюванні ризиків з визначенням кількісної оцінки кожного ризику та контролю ризику, сприяє прийняттю правильних рішень у разі запобігання або зменшення небажаних наслідків щодо ефективності, безпеки та якості

лікарських засобів і реалізації можливостей у досягненні стратегічних і тактичних цілей розвитку фармацевтичного підприємства.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Доведено, що ризик-орієнтований підхід до розробки та впровадження фармацевтичної системи якості на виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* є стратегічним напрямом, який на якісно новому рівні дозволяє підвищувати результативність системи управління якістю, досягати поставлених цілей, запобігати негативним впливам на якість та безпеку лікарських засобів, у найкращий спосіб задовольняти потреби споживачів. У ході досліджень було визначено гарантії якості, які має надавати фармацевтична система якості під час виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk*, а також розроблено стратегію контролю.

Наступні дослідження буде спрямовано на розробку підходів до впровадження інтегрованої системи менеджменту якості на фармацевтичному підприємстві під час виробництва

лікарських засобів із продукції *in bulk* на основі міжнародних стандартів ISO, правил GMP та інших належних практик, що надасть можливість об'єднати у єдине ціле всі процеси управління з документованим визначенням

їх взаємозв'язків і взаємодії, формулюванням показників результативності та методів їх моніторингу, умов аналізу й управління ризиками та політикою постійного поліпшення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. ДСТУ ISO 9001:2015. Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015, IDT). Офіц. вид. На заміну ДСТУ ISO 9001:2015 ; чинний від 31.12.2015. Київ : ДП «УкрНДНЦ». 2016. 30 с.
2. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 356 с.
3. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : Настанова СТ-НМОЗУ 42-4.3:2011. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с.
4. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
5. Про лікарські засоби : Закон України від 04 квіт. 1996 р. № 124/96-ВР. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
6. Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію) : Постанова КМУ від 26 трав. 2005 р. № 376. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/376-2005-%D0%BF#Text>.
7. Александров А. В. Фармацевтическая система качества (ICH Q10) в алгоритмах и схемах. Москва : Группа компаний Виалек, 2014. 44 с.
8. Котвіцька А. А., Лебединець В. О., Тахтаулова Н. О. Основні етапи формування систем управління якістю підприємств з виробництва лікарських засобів : метод. рек. Харків : НТМТ, 2015. 24 с.
9. Лебединець В. О. Методологія формування систем управління якістю на підприємствах з виробництва лікарських засобів : дис. ... д-ра фарм. наук. 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2016. 443 с.
10. Розробка підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем / О. П. Баула та ін. *Вісник Київського національного університету технологій та дизайну*. 2019. Т. 134, № 3. С. 79–87. DOI: <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2019.3.8>.
11. Суханова Н., Лебединець В., Ткаченко О. Дослідження діяльності з управління ризиками для якості лікарських засобів на етапі оптової торгівлі. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 3. С. 41–48. DOI: 10.24959/sphhcj.20.194.
12. Воронцова А. А., Травина О. А. Анализ системы управления качеством, соответствующей требованиям стандарта GMP, на предприятии фармацевтической промышленности. *Евразийский Союз Ученых*. 2017. № 12. С. 35–38.
13. Botet J. Good Quality Practice (GQP) in Pharmaceutical Manufacturing: A Handbook. Bentham Science Publishers, Sharjah (U.A.E.), 2015. 503 p. DOI: <https://doi.org/10.2174/97816810811441150101>.
14. Quality risk management for pharmaceutical manufacturing: The role of process modeling and simulations / T. O'Connor et al. *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations*. 2017. P. 15–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100154-7.00002-8>.
15. Kumar N., Jha A. Quality risk management during pharmaceutical 'good distribution practices' A plausible solution. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2018. Vol. 56, Is. 1. P. 18–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2017.12.002>.
16. Реєстр діючих ліцензій з виробництва лікарських засобів. URL: <http://pub-mex.dls.gov.ua/PrCLicense/PrCLicenseList.aspx>.
17. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>.
18. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2-2011. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2011. 36 с.
19. ДСТУ ІЕС/ISO 31010:2013. Керування ризиком. Методи загального оцінювання ризику (ІЕС/ISO 31010:2009, IDT). Офіц. вид. Чинний від 01.07.2014. Київ, 2016. 73 с.

REFERENCES

1. DSTU ISO 9001:2015 «Systemy upravlinnia yakistiu. Vymohy (ISO 9001:2015, IDT)». (2016). Kyiv : DP «UkrNDNTs», 30.
2. MOZ Ukrainy. (2020). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2020 «Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka»*. Kyiv, 356.

3. MOZ Ukrainy. (2011). *Nastanova ST-NMOZU 42-4.3:2011 «Likarski zasoby. Farmatsevtichna systema yakosti (ICH Q10)»*. Kyiv, 30.
4. Nakaz MOZ Ukrainy vid 26.08.2005 r. № 426. «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby, shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
5. Zakon Ukrainy vid 04 kvit. 1996 r. № 124/96-VR «Pro likarski zasoby». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
6. Postanova KMU vid 26 trav. 2005 r. № 376 «Pro zatverdzhennia Poriadku derzhavnoi reiestratsii (perereiestratsii) likarskykh zasobiv i rozmiriv zboru za yikh derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu)». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/376-2005-%D0%BF#Text>.
7. Aleksandrov, A. V. (2014). *Farmatsevticheskaia systema kachestva (ICH Q10) v alhoritmakh i skhemakh*. Moscow.
8. Kotvitska, A. A. Lebedynets, V. O., Takhtaulova, N. O. (2015). *Osnovni etapy formuvannia system upravlinnia yakistiu pidpriemstv z vyrobnytstva likarskykh zasobiv*. Kharkiv: NTMT, 24.
9. Lebedynets, V. O. (2016). *Metodolohiia formuvannia system upravlinnia yakistiu na pidpriemstvakh z vyrobnytstva likarskykh zasobiv. Doctor's thesis*. Kharkiv, 443.
10. Baula, O. V., Ishhenko, O. V., Cherkas, S. S., Bessarabov, V. I., Resnytskyi, I. V. (2019). *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu tekhnolohii ta dizainu*, 3 (134), 79-87. doi:10.30857/1813-6796.2019.3.8.
11. Sukhanova, N., Lebedynets, V., Tkachenko, O. (2020). The study of risk management activities for quality of medicines at the wholesale stage. *Social Pharmacy in Health Care*, 6 (3), 41-48. doi: 10.24959/sph-hcj.20.194.
12. Vorontsova, A. A., Travina, O. A. (2017). *Evraziiskii Soiuz Uchenykh*, 2, 35-38.
13. Botet, J. (2015). *Good Quality Practice (GQP) in Pharmaceutical Manufacturing: A Handbook*. Sharjah (U.A.E.): Bentham Science Publishers, 503. doi: <https://doi.org/10.2174/97816810811441150101>.
14. O'Connor, T., Yang, X., Tian, G., Chatterjee, S., Lee, S. (2017). Quality risk management for pharmaceutical manufacturing: The role of process modeling and simulations. *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations*, 15-37. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100154-7.00002-8>.
15. Kumar, N., Jha, A. (2018). Quality risk management during pharmaceutical 'good distribution practices' A plausible solution. *Bulletin of Faculty of Pharmacy*, 56 (1), 18-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bfop-cu.2017.12.002>.
16. Reiestr diiuchykh litsenzii z vyrobnytstva likarskykh zasobiv. *pub-mex.dls.gov.ua*. Available at: <http://pub-mex.dls.gov.ua/PrcLicense/PrcLicenseList.aspx>.
17. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. *drlz.kiev.ua*. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua>.
18. MOZ Ukrainy. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2-2011 «Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9)»*. Kyiv: Morion, 36.
19. DSTU IEC/ISO 31010:2013 «Keruvannia ryzykom. Metody zahalnoho otsiniuvannia ryzyku (IEC/ISO 31010:2009, IDT)». (2016). Kyiv, 73.

Адреса для листування:

01011, м. Київ, вул. Немировича-Данченка, 2.
Тел. +38050 4102561. E-mail: baula.op@knutd.edu.ua.

Київський національний університет технологій та дизайну

Баула О. П. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>)

Салій О.О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>)

Шевченко О. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-0431-7307>)

Шевченко Т. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0001-7003-8029>)

Надійшла до редакції 19.01.2021 р.