

УДК 615.457.07

В. О. ЛЕБЕДИНЕЦЬ, М. В. КУРІННА\*

*Національний фармацевтичний університет**\* ПАТ «НВЦ Борщагівський ХФЗ»*

## ОЦІНКА РИЗИКІВ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ІНДОПРЕС РЕТАРД У ТАБЛЕТОВАНІЙ ФОРМІ

*Представлено методичний підхід до управління ризиками для якості в рамках здійснення процесу фармацевтичної розробки лікарського засобу на прикладі препарату «Індопрес ретард». Запропонований методичний підхід базується на визначенні критичних показників якості розроблюваного лікарського засобу, ідентифікації, якісній і кількісній оцінці факторів ризику за допомогою методу FMEA, а також на створенні карти оцінки ризиків процесу фармацевтичної розробки для подальшого складання плану коригувальних і запобіжних заходів.*

**Ключові слова:** фармацевтична розробка; управління ризиками для якості; Настанова ICH Q8; Настанова ICH Q9; діаграма Ісікави; діаграма Парето; метод аналізу характеру та наслідків відмов (FMEA); карта оцінки ризиків

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Управління ризиками (УР) для якості продукції, яке включає визначення, аналіз та оцінку ризиків, притаманних діяльності будь-якого підприємства, останніми роками набуває широкого застосування у різних галузях. Особливо актуальним цей напрямок є там, де відповідальність за якість продукту є дуже високою: у харчовій, авіаційній, енергетичній промисловості, виробництві електронних приладів, медицині, фармації тощо [1-3].

Більше того, оновлена у 2015 р. серія 9000 стандартів Міжнародної організації зі стандартизації (ISO) орієнтує всі організації, що впроваджують та розвивають свої системи управління якістю, на застосування ризик-орієнтованого мислення при прийнятті будь-яких управлінських рішень, що можуть впливати на відповідність товарів і послуг встановленим вимогам.

Діяльність виробничих фармацевтичних підприємств (ВФП) на всіх етапах і впродовж усіх процесів пов'язана з численними ризиками для якості продукції. З цієї позиції один з найбільш відповідальних процесів на ВФП – це, власне, розробка лікарських засобів. Цей процес пов'язаний з багатьма ризиками, що можуть мати місце через значну ймовірність помилок при прийнятті рішень щодо вибору активних компонентів, складу допоміжних речовин, умов проведення фар-

макологічних, мікробіологічних, фармакотехнологічних та інших випробувань і досліджень, а також при інтерпретації їх результатів. Можна також передбачити ризики, пов'язані з неправильним виконанням тих чи інших робіт, невідповідностями у процесах забезпечення тощо. Кожен з таких ризиків зменшує впевненість у гарантованому забезпеченні безпеки, ефективності і належних характеристик якості майбутнього лікарського засобу (ЛЗ). Таким чином, УР є необхідним і дуже важливим елементом управління проектами з розробки ЛЗ [5].

Науково обґрунтовані підходи до управління ризиками для якості дозволяють визначати перелік небажаних ситуацій, оцінювати вірогідність їх настання і важкість наслідків, а також розробляти та вживати заходи з метою усунення або мінімізації причин виникнення відповідних ризиків [2, 3, 9, 10].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Важливість і актуальність дослідження УР при фармацевтичній розробці і виробництві ЛЗ підтверджується практичним досвідом вітчизняних і зарубіжних ВФП, а також значною кількістю вимог, що висуваються до цієї діяльності. ВФП повинні виконувати достатньо жорсткі нормативні вимоги і реалізовувати керівні принципи, що стосуються розробки ЛЗ. Такі принципи та вимоги викладені у настановах FDA, PIC/S, ICH, ISO тощо [4-7, 9-11].

© Лебединець В. О., Курінна М. В., 2016

В Україні кількість відповідних нормативних документів суттєво менша, ніж у розвинених країнах світу, однак в останні роки на шляху до євроінтеграції спостерігається позитивна динаміка щодо прийняття міжнародних норм і правил стосовно розробки ЛЗ та управління ризиками в якості національних. Так, прийнята ІСН у 2005 р. настанова ІСН Q9 «Управління ризиками для якості» з 2008 р. увійшла в якості додатку № 20 до Національної настанови з GMP (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»), а у 2011 р. набула чинності окрема Настава СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9)» [5], яка також була введена в частину 3 Настави СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», гармонізованої з настановою з GMP ЄС. Така ситуація спостерігається й відносно чинної на сьогодні Настави СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 [4].

Також вводяться у дію як національні стандарти Міжнародної організації зі стандартизації, пов'язані з управлінням якістю взагалі (серія ISO 9000) та управлінням ризиками зокрема (ISO 31000). Ці стандарти є універсальними і можуть успішно застосовуватися у фармацевтичному секторі [10].

Дослідження, пов'язані з прикладними аспектами діяльності з УР для якості на ВФП України, останніми роками стрімко розвиваються. Загальнодоступна інформація підтверджує практичні напрацювання у цьому напрямку на багатьох вітчизняних підприємствах, зокрема на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ПАТ «Фармак», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ТДВ «ІнтерХім», ПАТ «Київмедпрепарат», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» та ін., однак наукові публікації за даним напрямком досліджень, що розкривають набутий досвід провідних ВФП у сфері УР для якості ЛЗ, майже відсутні [2, 3].

На теперішній час дослідженням загальних концепцій управління ризиками для якості продукції та аспектами їх практичного застосування займаються в основному іноземні вчені (Bernd Böedecker, Ian R. Thrussell, Jürgen Mährlitz, L. Viorneru та ін.) [2]. Лише впродовж останніх 3-5 років зацікавленість у цій тематиці стали проявляти і вітчизняні фахівці. Так, роботи Н. В. Злобіної, М. М. Вискова, як і наші попередні публікації, присвячені загальним питанням УР в межах систем управління якістю сучасних підприємств [1, 3]. У роботах С. М. Кашуцького, С. В. Русанової, Л. М. Андрукової досліджуються прикладні аспекти застосування методів УР на етапах фармацевтичної розробки і промислового виробництва ЛЗ [2]. Ю. В. Підпрудничков, О. А. Шестопал

досліджували проблематику взаємодії з постачальниками активних фармацевтичних інгредієнтів на основі оцінки ризиків для пацієнтів тощо [8].

#### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Діяльність підприємств в умовах невизначеності законодавчого і нормативного поля, швидких змін економіко-політичної ситуації та гострої внутрішньої та зовнішньої конкуренції зумовлює необхідність використання ефективних підходів, методів та засобів для стабілізації всіх бізнес-процесів ВФП і налагодження системи забезпечення безперервності ведення бізнесу. При цьому всі сучасні системи управління (управління якістю, екологічного управління, управління інформаційною безпекою і безпекою праці, соціальної відповідальності тощо) базуються на ризикорієнтованому мисленні та потребують застосування методологічного інструментарію для систематичної ідентифікації, аналізування, оцінювання і мінімізації відповідних ризиків [3].

Існуючі підходи до управління ризиками для якості продукції потребують постійного удосконалення. Причинами цього є необхідність розвитку своїх систем управління, з одного боку, а також недостатність досвіду українських ВФП у цьому напрямку, з іншого. Крім того, на деяких ВФП діяльність з УР здійснюється достатньо формально і тому не є результативною [2, 3].

Таким чином, можна зробити висновок, що теоретичне обґрунтування вибору методології та дослідження практичних аспектів УР для якості у фармацевтичному виробництві є однією з найактуальніших задач. Потребує подальшого вивчення прикладне застосування методичних підходів та алгоритмів, рекомендованих до застосування у нормативах з УР для ВФП, а особливо на етапах фармацевтичної розробки, виробництва і контролю якості ЛЗ.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Враховуючи актуальність проблеми, її теоретичну і практичну значущість, нами було поставлено за мету розробити методику застосування УР на етапі фармацевтичної розробки ЛЗ на прикладі препарату «Індопрес ретард», таблеток пролонгованої дії, вкритих плівковою оболонкою, по 1,5 мг виробництва ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ». До складу задач входило наступне: визначення критичних показників якості ЛЗ (Critical Quality Attributes, CQAs), ідентифікація факторів ризику, що чинять вплив на ці показники, проведення якісної і кількісної оцінки ідентифікованих факторів ризику, а також розробка карти оцінки ризиків процесу фармацевтичної розробки.

Таблиця 1

**КРИТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЛЗ ІНДОПРЕС РЕТАРД, ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ,  
ВКРИТИХ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ, ПО 1,5 мг**

Показники якості ЛЗ	Вимоги	Обґрунтування
Типорозмір таблеток	Аналогічний референтному препарату	Форма таблетки визначає пролонгацію. Додатково, у випадку невідповідності допустимої висоти таблеток, у процесі таблетування їх буде неможливо фасувати в блістери
Однорідність дозованих одиниць	Має відповідати встановленим вимогам	Мінливість вмісту активного інгредієнту в дозованих одиницях буде непередбачувано впливати на терапевтичну ефективність ЛЗ, тому є критичним показником
Розчинення	Аналогічно референтному ЛЗ	Профіль вивільнення активного компоненту є важливим для біодоступності та біоеквівалентності ЛЗ. Так як <i>in vitro</i> розчинення таблетки певною мірою моделює її <i>in vivo</i> поведінку, подібність профілю вивільнення до референтного ЛЗ є необхідним для доведення біоеквівалентності препарату
Кількісний вміст	Має відповідати встановленим вимогам	Порушення меж допуску кількісного вмісту активного інгредієнту впливає на якість та ефективність ЛЗ, тому цей показник є критичним

**ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО  
МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Мета фармацевтичної розробки – розробити ЛЗ і визначити основні дані для регламентації процесу його виробництва, що потрібно для серійного випуску продукту із заданими характеристиками. Інформація, одержана в ході фармацевтичної розробки, дає підстави для науково обґрунтованого визначення простору проектних параметрів, специфікацій, методів виробничого контролю тощо [6].

За сучасними уявленнями планування експериментальних випробувань у рамках фармацевтичної розробки необхідно здійснювати з урахуванням оцінки ризиків для якості кінцевого продукту. Ефективно організоване УР дозволяє отримати інформацію про функціональні характеристики ЛЗ в залежності від зміни характеристик застосованих інгредієнтів і матеріалів, експлуатаційних характеристик обладнання і параметрів технологічного процесу, а також визначити оптимальні параметри технології і показники якості [4-7].

Одним із найбільш ефективних підходів до розробки ЛЗ є «quality by design» (QbD) [6]. Цей підхід передбачає встановлення взаємозв'язку між характеристиками матеріалів і параметрів процесу (факторів ризику) та критичними показниками якості ЛЗ. Підхід QbD був використаний при організації процесу фармацевтичної розробки ЛЗ на ПАТ «НВЦ «Борщівський ХФЗ».

Діяльність з УР при фармацевтичній розробці складається з 5 етапів:

1. Визначення критичних параметрів якості ЛЗ (CQAs).
2. Ідентифікація факторів ризику, що чинять вплив на CQAs ЛЗ, за допомогою діаграми Ісікави.

3. Первісна якісна оцінка ідентифікованих факторів ризику.
4. Кількісна оцінка факторів ризику методом FMEA.
5. Створення карти оцінки ризиків процесу розробки ЛЗ.

Відповідно до Настанови ІСН Q9 [5] ідентифікація ризику передбачає пошук відповідей на запитання «Що може відбуватись невірно?», а також встановлення відповідних наслідків. Це утворює основу для наступних етапів процесу управління ризиком для якості.

Таким чином, першим етапом загальної оцінки ризиків має бути визначення критичних показників якості ЛЗ. У табл. 1 наведені показники якості ЛЗ Індопрес ретард, таблеток пролонгованої дії, вкритих плівковою оболонкою, по 1,5 мг, які були класифіковані як CQAs.

На другому етапі дослідження проводилася ідентифікація факторів ризику процесу розробки ЛЗ Індопрес ретард за допомогою так званого «мозкового штурму», в якому брала участь група експертів ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ». Ідентифіковані фактори ризику використали для побудови діаграми Ісікави (у статті не наведено). На третьому етапі досліджень проводилася якісна оцінка всіх ідентифікованих факторів ризику за рейтинговою системою, що передбачала три категорії: низький, середній, високий (табл. 2).

За результатами якісного оцінювання були виділені фактори, ризик впливу яких є середнім або високим, з метою проведення їх подальшої кількісної оцінки методом FMEA. Зазначені фактори та обґрунтування їх вибору відображені у табл. 3.

Наступним етапом досліджень стало оцінювання характеру потенційних невідповідностей у процесі розробки ЛЗ Індопрес ретард та про-

Таблиця 2

## ОГЛЯД СИСТЕМИ РАНЖУВАННЯ ВІДНОСНОГО РИЗИКУ

Низький	Загалом прийнятний ризик. Подальше дослідження не потрібне
Середній	Прийнятний ризик. Подальше дослідження може бути необхідне для того, щоб зменшити ризик
Високий	Неприйнятний ризик. Подальші дослідження необхідні, щоб знизити ризик

Таблиця 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ ПРОЦЕСУ РОЗРОБКИ ЛЗ ІНДОПРЕС РЕТАРД,  
ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ПОДАЛЬШОГО АНАЛІЗУ  
ТА КІЛЬКІСНОГО ОЦІНЮВАННЯ

Фактор ризику	Рівень ризику	Обґрунтування вибору фактора ризику
1	2	3
<b>Фактори ризику стосовно субстанції</b>		
Розмір часток субстанції (активного фармацевтичного інгредієнту, АФІ)	Високий	Розмір часток є критичним для показників «однорідність дозованих одиниць (ОДО)» та «розчинення». Так як таблетки мають модифікований тип вивільнення АФІ, маса для таблетування готується методом прямого пресування, однорідність розміру часток АФІ є важливим фактором
Вміст води у субстанції	Середній	Відповідно до фармакопейних вимог вміст води у субстанції індапамід має бути не більше 3%. Субстанція хоча і є помірно гігроскопічною, її неправильне зберігання може призвести до збільшення вмісту води, що може вплинути на час розчинення
<b>Фактори ризику стосовно допоміжних речовин</b>		
Вплив гіпромелози високої в'язкості (ГПМЦ) на розчинення та ОДО ЛЗ	Високий	ГПМЦ у складі досліджуваного ЛЗ виконує функцію матричного агента і використовується для пролонгації виходу діючої речовини. Чим більший розмір часток ГПМЦ, тим швидше йде вивільнення субстанції. Враховуючи те, що дана речовина є достатньо волокнистою, це може вплинути на ОДО
<b>Фактори ризику стосовно технологічних параметрів</b>		
Злежуваність вихідних компонентів	Високий	Злежуваність вихідних компонентів може вплинути на процес таблетування при вимушеній зупинці пресу, що може призвести до одержання неоднорідного препарату
Вміст інертного наповнювача (лактози моногідрату)	Високий	Перевищення оптимальної кількості наповнювача у таблетмасі може значно вплинути на типорозмір таблетки
Вміст змащуючої речовини (магнію стеарату)	Високий	Надмірна кількість магнію стеарату у таблетмасі може вплинути на час розчинення внаслідок вираженої гідрофобності цієї речовини
Сегрегація під час приготування маси для таблетування	Високий	Розшарування маси для таблетування впливає на однорідність маси для таблетування
Час змішування	Високий	Час змішування має прямий вплив на розшарування маси для таблетування
Сипучість маси для таблетування	Високий	Якщо таблетмаса не матиме відповідної сипучості, буде відбуватися нерівномірне засипання таблетмаси у матриці, що спричинить порушення форми таблеток
Сегрегація під час таблетування	Високий	Сегрегація під час таблетування може критично вплинути на однорідність дозування таблетки та на кількісний вміст АФІ
Сила пресування	Середній	Сила пресування може спричинити невідповідність типорозміру таблетки встановленим критеріям
Положення роликів пресування	Середній	Відсутність центрованості положення роликів пресування може спричинити розкид товщини таблеток і нерівність їх поверхні
Час контакту пуансонів з таблетмасою	Середній	Час контакту пуансонів з таблетмасою впливає на розчинення таблеток і може негативно вплинути на швидкість вивільнення діючої речовини
<b>Фактори ризику стосовно системи пакування / укупорювання</b>		
Цілісність первинного пакування	Високий	Порушення цілісності первинного пакування може вплинути на розчинення ЛЗ. Оскільки ГПМЦ (матричний агент) гігроскопічна, присутність вологи може змінити профіль вивільнення АФІ

Продовження табл. 3

1	2	3
<b>Фактори ризику стосовно методів контролю ЛЗ</b>		
Валідація методик	Високий	Невалідовані (валідовані з порушеннями) методики контролю можуть давати некоректні результати аналізу ЛЗ і приводити до хибних висновків щодо якості
Відбір проб	Середній	Неправильний відбір проб може призвести до контамінації ЛЗ, до погіршення його якості або (при відборі нерепрезентативної вибірки) до отримання даних, що не будуть відображати якість всієї серії ЛЗ

ведення кількісного оцінювання виділених факторів ризику методом FMEA з розрахунком пріоритетного числа ризиків (ПЧР). Обраний нами метод FMEA є широко застосовуваним методом, що довів свою ефективність у багатьох сферах ді-

яльності [9]. Результати виконання етапу наведені у табл. 4.

Визначені фактори ризику з відповідними значеннями ПЧР були розміщені в порядку зменшення значення одержаних результатів (табл. 5).

Таблиця 4

**FMEA-АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПРОЦЕСУ РОЗРОБКИ ЛЗ ІНДОПРЕС РЕТАРД,  
ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ**

Фактор ризику	Значимість, S		Ймовірність виникнення, O		Ймовірність виявлення, D		ПЧР	ПЧР <sub>сер</sub>
	S <sub>i</sub>	S <sub>сер</sub>	O <sub>i</sub>	O <sub>сер</sub>	D <sub>i</sub>	D <sub>сер</sub>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Розмір часток АФІ	8	7,67	5	4,33	3	2,00	120	64,83
	9		5		1		45	
	7		4		1		28	
	6		5		2		60	
	8		3		3		72	
	8		4		2		64	
Вміст води у субстанції	6	5,33	3	2,17	4	2,83	72	35,33
	4		2		2		16	
	5		1		2		10	
	6		2		4		48	
	6		2		3		36	
	5		3		2		30	
Розмір часток гіпромелози високої в'язкості	9	8,67	6	5,50	3	2,33	162	115,33
	9		6		2		108	
	8		5		2		80	
	9		6		3		162	
	9		4		1		36	
	8		6		3		144	
Злежуваність вихідних компонентів	5	4,00	5	4,00	3	3,33	75	53,17
	5		3		4		60	
	4		5		3		60	
	4		4		4		64	
	3		4		2		24	
	3		3		4		36	
Вміст інертного наповнювача (лактози моногідрату)	6	5,17	3	3,83	3	2,83	54	53,67
	4		5		3		60	
	4		3		3		36	
	5		4		2		40	
	6		5		2		60	
	6		3		4		72	
Вміст змащуючої речовини (магнію стеарату)	6	5,00	3	3,83	3	2,83	54	53,33
	6		5		3		90	
	4		3		3		36	
	5		4		2		40	
	4		5		2		40	
	5		3		4		60	

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сегрегація під час приготування маси для таблетування	8	7,50	4	4,50	5	4,33	160	145,00
	6		5		5		150	
	7		3		4		84	
	7		4		5		140	
	8		5		3		120	
	9		6		4		216	
Час змішування	6	5,33	4	4,17	3	3,33	72	73,83
	6		5		3		90	
	4		5		3		60	
	6		4		4		96	
	5		3		3		45	
	5		4		4		80	
Сипучість маси для таблетування	7	6,33	4	2,83	4	3,83	112	67,67
	7		2		3		42	
	6		2		5		60	
	7		3		4		84	
	6		2		4		48	
	5		4		3		60	
Сегрегація під час таблетування	7	6,33	4	3,17	5	4,00	140	79,67
	5		3		5		75	
	7		2		4		56	
	6		4		3		72	
	6		3		4		72	
	7		3		3		63	
Сила пресування	4	4,17	3	7,83	3	2,00	36	43,67
	5		4		1		20	
	4		32		1		128	
	3		2		2		12	
	4		3		3		36	
	5		3		2		30	
Положення роликів пресування	4	3,00	4	2,83	3	2,00	48	19,83
	3		2		1		6	
	3		3		1		9	
	2		2		2		8	
	4		3		3		36	
	2		3		2		12	
Час контакту пуансонів з таблетмасою	4	3,67	3	2,50	3	2,00	36	18,50
	4		2		3		24	
	4		2		2		16	
	3		3		2		18	
	3		3		1		9	
	4		2		1		8	
Цілісність первинного пакування	9	7,17	3	2,50	5	3,67	135	66,17
	7		3		2		42	
	8		2		4		64	
	6		3		3		54	
	7		2		3		42	
	6		2		5		60	
Валідація методів	9	8,50	5	4,17	5	4,17	225	152,50
	8		4		6		192	
	8		4		2		64	
	9		3		3		81	
	9		5		5		225	
	8		4		4		128	
Відбір проб	6	7,33	3	3,17	3	3,17	54	75,33
	8		2		5		80	
	7		3		2		42	
	6		3		2		36	
	9		4		4		144	
	8		4		3		96	

## РАНЖУВАННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ І ПЧР ДЛЯ ПОБУДОВИ ДІАГРАМИ ПАРЕТТО

Фактор ризику	ПЧР	Відносн., %	Кумулятивний, %
Валідація методів	152,50	13,65	13,22
Сегрегація під час приготування маси для таблетування	145,00	12,98	26,20
Розмір часток гіпромелози високої в'язкості	115,00	10,29	36,49
Сегрегація під час таблетування	79,67	7,13	43,62
Відбір проб	75,33	6,74	50,36
Час змішування	73,83	6,61	56,96
Сипучість маси для таблетування	67,67	6,06	63,02
Цілісність первинного пакування	66,17	5,92	68,94
Розмір часток АФІ	64,83	5,80	74,74
Вміст інертного наповнювача (лактози моногідрату)	53,67	4,80	79,54
Вміст змащуючої речовини (магнію стеарату)	53,33	4,77	84,32
Злежуваність вихідних компонентів	53,17	4,76	89,07
Сила пресування	43,67	3,91	92,98
Вміст води у субстанції	35,33	3,16	96,14
Положення роликів пресування	19,83	1,77	97,92
Час контакту пуансонів з таблетмасою	18,50	1,66	99,57

На основі цих даних було побудовано діаграму Паретто (у статті не наведена).

Діаграма Паретто у даному випадку допомагає раціонально розподілити зусилля для вжиття заходів з мінімізації визначених ризиків. Аналіз даних у табл. 5 дає підстави визначити, що найбільш критичними є наступні фактори ризику: валідація методів, сегрегація під час приготування маси для таблетування та розмір часток гіпромелози високої в'язкості. Таким чином, доцільно посилити контроль саме цих критичних факторів.

Нами було визначено 10 з 16 факторів (приблизно 80 %), пов'язаних з критичними властивостями і характеристиками продукту, які у процесі фармацевтичної розробки можуть призводити до одержання неякісного, неефективного та/або небезпечного ЛЗ.

Завершальним етапом дослідження було створення карти оцінки ризиків процесу розробки ЛЗ Індопрес ретард. Карта оцінки ризиків є наочною таблицею, що містить перелік ідентифікованих факторів ризику, їх кількісну усереднену оцінку, можливі наслідки впливу факторів ризику, відповідні запобіжні дії, методи реєстрації, а також перелік відповідальних осіб. Розробка такої карти допомагає об'єднати інформацію стосовно всіх ризиків відповідного процесу та попередити або зменшити ймовірність їх виникнення. У процесі трансферу технології, апробації та серійного виробництва ЛЗ карта оцінки ризиків може змінюватись через новий здобутий досвід.

Приклад карти оцінки ризиків для найбільш критичних факторів процесу розробки ЛЗ Індопрес ретард наведений у табл. 6.

## ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Управління ризиками є невід'ємним елементом системи управління якістю ВФП. Використання інструментарію УР є необхідною умовою реалізації процесу розробки і промислового виробництва ЛЗ.
2. Застосований нами методичний підхід до УР при розробці ЛЗ на базі підприємства ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ» дав можливість достатньо швидко і точно визначити всі ризики, притаманні створенню препарату у таблетованій формі, виготовленій методом прямого пресування, та звести всі одержані дані у єдиний зручний для використання формат карти оцінки ризиків.
3. Кількісна оцінка ризиків методом FMEA у поєднанні з аналізом за методом Паретто показала, що найбільш критичними є наступні фактори ризику: валідація методів, сегрегація під час приготування маси для таблетування, розмір часток гіпромелози високої в'язкості. За результатами аналізу встановлено коло найбільш важливих факторів ризику, що могли б призвести до одержання неякісного препарату. На основі одержаних результатів розроблено комплекс заходів для зменшення ідентифікованих ризиків і, тим самим, для зменшення витрат на усунення небажаних наслідків. У подальшому наші дослідження будуть направлені на удосконалення застосованих інструментів виявлення, аналізування та оцінювання ризиків у межах розробки і виробництва ЛЗ.

Таблиця 6

## ФРАГМЕНТ КАРТИ ОЦІНКИ РИЗИКІВ ПРОЦЕСУ РОЗРОБКИ ЛЗ ІНДЮСЕР РЕТАРД, ТАБЛЕТОК ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

Фактор ризику	S	O	D	ПЧР	Наслідки	Запобіжні дії	Відповідальна особа	Контроль і реєстрація
Валідація методів	8,50	4,17	4,17	152,50	1. Методики контролю не відтворюються. 2. Результати аналізу ЛЗ не відповідають дійсності. 3. Результати аналізу ЛЗ не відповідають специфікації.	Проведення належної і повної валідації методів контролю ЛЗ з оформленням відповідного протоколу валідації.	ПШБ, посада	Протокол та звіт за результатами валідації аналітичних методик
Сегрегація під час таблетування	6,33	3,17	4,00	79,67	Невідповідність специфікації за показником ОДО, кількісний вміст	1. Проведення апробації та валідації технологічного процесу. 2. Підбір екципієнтів з відповідним розміром, густиною, формою часток і консистенцією суміші. 3. Тестування суміші для таблетування на здатність до розшарування (тест на сегрегацію суміші). 4. Вирівнювання властивостей окремих компонентів шляхом подрібнення.	ПШБ, посада	Звіт з апробації технології, звіт з валідації технологічного процесу
Розмір часток ГПМЦ	8,67	5,50	2,33	115,33	Профіль вивільнення АФІ не відповідає оригінальному препарату і не підтверджує біоеквівалентність	1. Проведення вхідного контролю ГПМЦ за показником «Розмір часток». 2. Використання одного виробника ГПМЦ з передбачуваними властивостями.	ПШБ, посада	Протокол вхідного контролю ГПМЦ



**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Злобина Н. В. Технологические особенности управления рисками в системе менеджмента качества организации / Н. В. Злобина, М. М. Висков // Вопросы современной науки и практики. – 2011. – № 2 (33). – С. 246-251.
2. Кашуцкий С. Н. Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярев // Фармаком. – 2013. – № 3. – С. 54-62.
3. Лебединец В. О. Оцінювання, аналіз та управління ризиками для якості на фармацевтичному підприємстві / В. О. Лебединец, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 6 (20). – С. 10-15.
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 – [Чинна від 2016-07-29]. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2016. – 358 с. – (Настанова).
5. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 [Чинна від 2011-10-03]. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 36 с. – (Настанова).
6. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – [Чинна від 2011-10-03]. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 42 с. – (Настанова).
7. Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних у лікарських препаратах для людини : СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 – [Чинна від 016-07-29]. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2016. – 20 с. – (Настанова).
8. Шестопад О. А. Оптимізація складових системи управління якістю фармацевтичного підприємства з використанням оцінки ризиків : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів / О. А. Шестопад; Державне підприємство «Державний науковий центр якості лікарських засобів», Харків, 2011. – 20 с.
9. Analysis Techniques for system reliability. Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA) : IEC 60812 – [Edition 2.0, 2006-01-01] – International Electrotechnical Commission (IEC), 2006. – 93 p.
10. Risk management. Principles and guidelines : ISO 31000:2009 – International Organization for Standardization, 2010. – 24 p.
11. Risk Management. Vocabulary. Guidelines for use in Standards : ISO/IEC Guide 73:2009 – International Electrotechnical Commission, 2009. – 28 p.

**УДК 615.457.07**

**В. А. Лебединец, М. В. Куринная**

**ОЦЕНКА РИСКОВ НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИНДОПРЕС РЕТАРД В ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЕ**

Представлен методический подход к управлению рисками для качества в рамках осуществления процесса фармацевтической разработки лекарственного средства на примере препарата «Индопрес ретард». Предложенный подход базируется на определении критических показателей качества разрабатываемого лекарственного средства, идентификации, качественной и количественной оценке факторов риска с помощью эффективных современных методов, а также на создании карты оценки рисков процесса фармацевтической разработки для дальнейшего составления плана корректирующих и предупреждающих мероприятий.

*Ключевые слова:* фармацевтическая разработка; управление рисками для качества; руководство ICH Q8; руководство ICH Q9; диаграмма Исикавы; диаграмма Паретто; метод анализа характера и последствий отказов (FMEA); карта оценки рисков

**UDC 615.457.07**

**V. O. Lebedynets, M. V. Kurinna**

**RISK ASSESSMENT ON THE STAGES OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCT «INDOPRES RETARD» IN TABLET FORM**

The paper has presented the methodical approach to management the risk for quality in the framework of the pharmaceutical development process on example of Indopres retard. The proposed approach is based on the identifying of Critical Quality Attributes (CQAs), risk factors identification, qualitative and quantitative assessment of risk factors by effective modern methods, and creation of risk assessment chart for further development of the plan of corrective and preventive actions.

*Key words:* pharmaceutical development; quality risk management; guidance ICH Q8; guidance ICH Q9; Ishikawa diagram; Pareto chart; Failure Mode and Effects Analysis method (FMEA); risk assessment chart

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Тел. (0572) 68-56-71.

E-mail: quality\_kharkov@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 17.10.2016 р.