

УДК 615.451: 615.456

**МОДЕРНИЗАЦИЯ И РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
РАЗРАБОТКИ И ПРОМЫШЛЕННОГО ВНЕДРЕНИЯ
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ****MODERNISATION AND RATIONAL DESIGN OF PHARMACEUTICAL
DEVELOPMENT AND OF INDUSTRIAL INTRODUCTION
HI-TECH PARENTERALLY PREPARATIONS****А. М. Гой, Г. Л. Воскобойникова
A.M. Goy, G. L. Vosko-boynicova***Департамент исследований и разработки ПАО «Фармак»
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63**Department of research and development JONT-Stock company "Farmak"
Ukraine, 04080, Kiev, Frunze St., 63**E-mail: G_Vosk@ukr.net*

Аннотация. В статье отражены научный поиск и проектный менеджмент для модернизации и научного обоснования рационального дизайна фармацевтической разработки и промышленного внедрения высокотехнологических парентеральных препаратов в ампулах, флаконах и картриджах. Раскрыты концептуальные подходы и принципы современного моделирования исследования и внедрения фармацевтического производства парентеральных лекарственных форм на основании передового практического опыта проектного менеджмента и в соответствии с требованиями GMP.

Resume. In the article a scientific search and project management are reflected for modernisation and scientific ground of rational design of pharmaceutical development and industrial introduction of highly technological parenterally preparations in ampoules, small bottles and cartridges. Conceptual approaches and principles of modern design of research and introduction of pharmaceutical production of parenterally medicinal forms are exposed on the basis of front-rank practical experience of project management and in accordance with the requirements of GMP.

Ключевые слова: концептуальные подходы, проектный менеджмент, фармацевтическая разработка, промышленное производство, высокотехнологичные парентеральные фармацевтические препараты.

Keywords: conceptual approaches, project management, pharmaceutical development, industrial production, hi-tech parenterally pharmaceutical preparations.

Введение

Современное фармацевтическое производство высокотехнологичных парентеральных лекарственных препаратов предопределяет применение инновационных подходов проектного менеджмента в комплексном сочетании с классическими методами моделирования технологических процессов, в соответствии с особенностями состава, технологии, физико-химических свойств ингредиентов, действующих веществ и эксципиентов, агрегатного состояния лекарственной формы, а также усовершенствования средств и устройств для инъекционного введения. Модернизация технологических процессов, линий, оборудования предопределена трансфером технологий, которые в фармацевтической отрасли являются доминантно инновационными, включая производство генерических препаратов. Следовательно, проективное определение и отбор методов моделирования технологического процесса на основе инновационных концептуальных подходов является актуальной научно-практической проблемой.

Цель

Цель исследования: научное обоснование модернизации и рационального дизайна фармацевтической разработки и промышленного внедрения высокотехнологичных парентеральных препаратов в ампулах, флаконах и картриджах на основании концептуальных подходов и методологии проектного менеджмента современного фармацевтического производства. Соответственно поставленной цели определены задачи исследования.

Задачи исследования:

1. Обосновать концептуальные подходы к проектному менеджменту современного фармацевтического производства парентеральных лекарственных форм в ампулах, флаконах и картриджах.
2. Определить фармацевтически приемлемые методы проектного менеджмента современного фармацевтического производства инновационных парентеральных лекарственных форм.
3. Определить фармацевтически приемлемые методы проектного менеджмента современного фармацевтического производства парентеральных препаратов для трансфера технологического процесса промышленного производства препаратов парентерального введения.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования: модельные серии асептического производства парентеральных лекарственных форм; питательные среды (для Media Fill Test, MFT).

Методы исследования: методы построения диаграмм причинно следственной связи; методы многокритериальной оптимизации; метод MFT; метод построения матриц и группирование (ICH Q1D); многофакторный анализ рисков.

Методики исследования:

1. Методика испытания питательными средами (MFT);
2. Методика группирования и построения матриц при изучении стабильности парентеральных лекарственных форм ICH Q1D (Bracketing and matrixing design for stability testing of newdrug substances and products);
3. Методики валидации асептического производства.
4. Методики мониторинга и контроллинга критических точек технологического процесса асептического производства парентеральных лекарственных форм.

Результаты и их обсуждение

Целевое назначение метода проектного менеджмента в отрасли фармацевтического производства основывается на внедрении надлежащей производственной практики (GMP) и направлено на достижение конечного результата процесса – получения качественного и безопасного, терапевтически эффективного фармацевтического продукта – лекарственного препарата, лекарственной формы для парентерального введения.

Украинская фармацевтическая отрасль на современном этапе имеет достаточный научный и информационный потенциал для инновационного развития. Однако инновационные внедрения требуют значительных затрат и могут быть реализованы в условиях интеграционного развития, социального и экономического партнерства украинского общества, европейского и мирового сообщества в достижении цели качественного лекарственного обеспечения населения [Воскобойникова, Довжук, 2015].

Предпосылкой решения этой проблемы является качественная профессиональная подготовка фармацевтических кадров в Украине и зарубежное партнерство в изучении и внедрении достижений мирового уровня развития фармацевтической отрасли, возможность внедрения собственных инновационных разработок [Воскобойникова, Довжук, 2015].

Одним из приемлемых методов проектного менеджмента для моделирования технологических процессов в отрасли фармацевтического производства является метод построения диаграмм причинно-следственной связи, которая известна как метод построения диаграмм К. Исикавы [Ishikawa, 1989].

Метод является актуальным и действенным в проектировании фармацевтического производства поскольку предопределяет проективное выявление критических точек технологического процесса, их выявления и преодоления для достижения конечной цели - получения качественного фармацевтического продукта.

Использование методологии построения диаграмм К. Исикавы в фармацевтической разработке парентеральных лекарственных форм предоставляет возможность непрерывного совершенствования технологического процесса получения фармацевтического продукта, является инструментом реализации системного подхода в комплексном сочетании с методологией управления рисками для выявления потенциальных угроз и рисков, фактических причин возникновения проблемных ситуаций фармацевтического производства. Диаграмма Исикавы для фармако-технологического обоснования проектного менеджмента является отражением инженерно-

технологического поиска причин возникновения исследуемой проблемы для эффективного решения проблемной ситуации, своевременного коррегирования трансфера технологии в случае инновационного производства, модернизации и масштабирования существующего производства. Методология построения диаграмм причинно следственной связи также предоставляет возможность, используя приемлемую форму, подать систематизацию всех потенциальных причин возникновения рисков и исследуемых проблем фармацевтического производства, произвести уровневый поиск первопричины возникновения негативного последствия, которое является влиятельным на качество фармацевтической продукции.

В соответствии с принципом Парето [Osyzka, 2008], среди множества потенциальных причин, факторов влияния, которые вызывают негативные последствия, наиболее значимыми являются несколько, их выявление и является целью поиска.

Для рационального построения диаграммы и определения оптимальной области решений задачи – выявления факторов влияния асептического производства парентеральных лекарственных форм в соответствии с принципом Парето необходимо осуществить: системный анализ всех выявленных причин (критериев качества); дифференциальную характеристику факторов влияния; группировку причин и отнесение к системным причинно-следственным блокам; ранжирование внутри каждого блока, а затем целостный анализ полученной диаграммы.

На этапе фармацевтической разработки в условиях лаборатории промышленного производства эффективно использовать методологию многокритериальной оптимизации, основу которой составляет системный анализ с применением математических методов для решения многоцелевых задач моделирования технологического процесса. Структуру многокритериальной оптимизации можно представить, как интегрированное применение в проектном менеджменте методов математического моделирования.

Системное применение методов многокритериальной оптимизации возможно структурировать по методу использования информации: априорные, апостериорные, адаптивные (на основе методов теории чувствительности). Методы скалярной постановки: метод главной компоненты, метод уступок, метод комплексного критерия, метод Гермейера, метод справедливого компромиса, метод условного центра масс, метод на основе функции Харрингтона, метод идеальной точки. Векторная постановка (определение оптимальной области решений задачи по Парето): графоаналитический метод, ЛПт-поиск. По характеру использования информации: детерминирование, вероятностные [Холодов и др., 2007].

В процессе создания промышленного производства инновационных или дженериковых лекарств, потребности бизнеса или запросы государства трансформируются в конкретные технические и организационные решения. Объемы и целевые рынки сбыта с их правилами игры определяют не только производственную мощность, уровень технического исполнения, но и режим организации производства исходя из допустимых сочетаний продуктов. Иными словами, пригодность продуктов для производственного участка, а участка – для продуктов является жизненно важной для ведения фармацевтического бизнеса. Оптимальное использование существующих и новых производственных активов и рациональный дизайн основных фондов необходим для достижения динамического равновесия между технологическими особенностями, техническими возможностями, эксплуатационными потребностями, регуляторными нормами и стоимостью инвестиционных намерений. Не существует единого ответа, который соответствует всем возможным сценариям, но ошибка может стоить производственной лицензии, либо вылиться в дорогостоящее и негибкое решение [Гой и др., 2009].

Сегодня производство асептических препаратов стало важнейшим признаком развитой фарминдустрии. Очевидные выгоды, которые сопряжены с использованием подобных лекарственных средств и наступивший биотехнологический бум заставляют серьезных игроков фармацевтического рынка наращивать мощности по выпуску стерильных лекарственных средств, требующих асептических условий производства. Преимущества препаратов асептического изготовления неразрывно связаны с большими рисками при их использовании. Для лекарств, попадающих сразу в кровоток пациента, обеспечение стерильности является задачей наивысшего приоритета [Гой и др., 2012].

Промышленный выпуск готовых форм в условиях асептики является самым капиталоемким фармацевтическим производством. Тем не менее, к какому бы классу игроков ни относилось фармацевтическое предприятие, добиться приемлемого уровня стерильной безопасности при асептическом выпуске возможно, вложив как десятки тысяч, так и несколько тысяч долларов на квадратный метр производственной площадки. Грамотная интерпретация регуляторных требований; изучение существующих производственных практик ведущих фармацевтических компаний; рационализм и гибкость при выборе проектных и технических решений; изготовление, строительство и установка с учетом надлежащего инжиниринга; применение продвинутых инструментов квалификации и валидации на стадии организации и запуска коммерческого цикла – вот основные факторы, которые позволят отечественным предприятиям освоить международные стандарты фармацевтической асептики с минимальными потерями [Гой и др., 2012].

Рациональное применение риск-менеджмента в проектировании асептического производства парентеральных препаратов дают возможность определить точки и критерии рисков микробной контаминации. Примером может быть анализ рисков в рамках испытания питательными средами (Media Fill Test, далее MFT).

В ходе оценки рисков определяются технологические операции, несущие риск нарушения стерильности продукта. Для каждой из этих операций идентифицируются источники (исходные компоненты, персонал, окружающая среда и т. д.), которые потенциально могут нарушить стерильность. Исходя из обозначенных причин и степени критичности рисков, возможно выработать как способы их минимизации, так и методы оценки эффективности выбранных мероприятий [Гой и др., 2012].

Важным этапом является разработка рационального дизайна MFT, который включает логику моделирования асептического процесса.

Производство препаратов, которые планируются к выпуску на участке, можно отобразить с помощью нескольких принципиально различных технологических схем. Проектируя эксперимент MFT, можно выбрать краткий путь, взяв по одному препарату из каждой схемы асептического производства для испытания имитации питательной средой. При этом не стоит забывать о существовании разных номиналов контейнеров, что увеличивает количество испытаний как минимум в 2 раза (для максимального и минимального объема). Проективно можно проводить отдельные испытания для каждого асептического реактора, задействованного в той или иной схеме. Но это увеличит масштаб испытаний и фактор времени валидации асептического производства. Если же проанализировать затраты на подобные испытания (а это остановка производства, истраченные человекочасы операторов, микробиологов, инженеров по валидации, расходные материалы), то окупаемость участка будет достигнута очень нескоро. При этом масштаб испытаний не дает никакой дополнительной уверенности в их качестве. В таком случае подходит к поставленной задаче нужно, видя черту разумной достаточности, проведя которую действительно можно сказать, что на этом участке, используя именно это оборудование в этих технологических схемах, с этими процедурами, с этой командой операторов с большой долей уверенности возможно производить качественный стерильный фармацевтический продукт.

Для выбора рационального сценария испытания существует множество инструментов. Эффективным является построение матриц и группирование (ICH Q1D) и многофакторный анализ рисков. Документ ICH Q1D (Bracketing and matrixing design for stability testing of newdrug substances and products) описывает возможность применения способов группирования и построения матриц при изучении стабильности, но ничто не мешает экстраполировать эту логику и в сценарий асептических испытаний.

Результатом применения подобных подходов является план факторного эксперимента. Для выбранных факторов предельными значениями выступают отличительные особенности технологических схем, а также наибольший и наименьший размер однотипного контейнера. Для каждой из схем предполагалось налить по одной серии MFT для минимального и максимального формата ампул. В сухом остатке должно быть налито 3 серии MFT в контейнеры минимального объема (приготовление осуществлялось по каждой из трех схем) и три серии – в контейнеры максимального объема. Таким образом, первоначальный набор испытаний сократился в три раза, и при этом не были нарушены регуляторные требования. Следующим этапом стал выбор реактора, оптимально соответствующего производственному процессу и требованиям асептики. Количество задействованных в производственном процессе реакторов и комбинации их использования так велики и вариативны, что без проработки оптимального варианта объем испытаний станет неподъемным. Объединив информацию в удобную для обработки форму, можно приступить к пошаговому выбору реакторов для моделирования процесса при помощи питательных сред [Гой и др., 2012].

Прорабатывая элементы сценария MFT, важно создать наиболее провоцирующие условия, несущие риск нарушения стерильности. Другими словами, при валидации асептического производства процесс наполнения флаконов и картриджей должен проходить в самых крайних пределах, допустимых в промышленном производстве. Таким образом создается некоторый запас прочности, или, говоря современным языком, «пространство проектирования для параметров, влияющих на качество продукта (Design space)» [Гой и др., 2009].

Оптимальные результаты дает практика применения менеджмента оценки рисков с целью минимизации рисков перекрестной контаминации в случае совмещения производства в процессе проектирования создания нового производства или модернизации производства парентеральных лекарственных препаратов в соответствии с требованиями и руководствами GMP [Производство лекарств по GMP, 2005; Миронов и др., 2009; Шах, 2006].

Оценка совместимости продуктов асептического производства может включать: предварительную оценку рисков, формализованную оценку рисков и выработку превентивных мероприятий, а также проверку эффективности мероприятий по результатам их внедрения. Предваритель-

ная и неформальная оценка совместимости номенклатуры препаратов и мер, направленных на мониторинг и устранение рисков кросс контаминации, предоставит возможность разработки перспективной модели организации фармацевтического производства. Такая отдельная или совместная модель, положенная в основу проектирования, далее предопределяет принципиальные технические решения, позволит оценить осуществимость проекта в рассматриваемой конфигурации, определить его окупаемость.

Оценка рисков перекрестной контаминации, может быть полноценной только в случае реализации мультидисциплинарного и межфункционального подхода с привлечением экспертов из области разработки продукта, обеспечения качества, инжиниринга, производства, охраны труда [Гой, 2009].

Правильный выбор методов систематизации исходных данных и инструментов формализации оценки риска – залог успеха менеджмента оценки рисков фармацевтического производства.

На предварительном этапе можно ограничиться эмпирическими методами и базовым инструментарием согласно ICHQ9. Для составления официального отчета, чтобы «уровень усилий, формализации и документирования процесса управления рисками определялся значимостью и сложностью рассматриваемой проблемы», общепринятые инструменты должны быть настроены под конкретную решаемую задачу [Гой, 2009].

На этом этапе рационально применить более совершенные техники организации, систематизации и представления информации, например использование имитационного моделирования.

Проверка эффективности мероприятий по результатам их внедрения до начала промышленного производства выполняется при помощи валидационных испытаний и предпускового GMP аудита. Такая обратная связь позволит сопоставить план минимизации рисков и его фактическое выполнение.

Для практической оценки влияния производственных факторов на достижение конечной цели – качественного фармацевтического продукта для безопасности пациента используется трехступенчатый метод 3LICA [Three Level Impact CauseAnalysis], позволяющий адаптировать общеизвестные методы FMEA [Failure Modes and Effects Analysis] и HACCP [Hazard Analysis and Critical Control Points] под специфику промышленного фармацевтического производства. Применение этой методологии для проектирования технологических процессов высокотехнологичных парентеральных препаратов позволит обобщить и выработать технические решения, процедурные мероприятия и необходимые средства контроля для получения качественного фармацевтического продукта.

Выводы

1. Системный анализ методов проектного менеджмента способствует рациональному проектированию и моделированию технологического процесса на этапе фармацевтической разработки высокотехнологичных парентеральных лекарственных форм с помощью выбора методологии для систематизации всех потенциальных причин возникновения рисков и исследуемых проблем фармацевтического производства, произвести уровеньный поиск причин возникновения негативного последствие, которое является влияющим на качество фармацевтической продукции.

2. Рациональный выбор методологии определяет успех проектного менеджмента промышленного внедрения фармацевтического производства инновационных парентеральных лекарственных форм высокотехнологичных парентеральных препаратов и генерических парентеральных препаратов в условиях промышленного предприятия.

3. Периодический и непрерывный мониторинг критических параметров, систематическая ревалидация, регулярные самоинспекции, ответственность и компетентность, предусмотренные для анализа полученных результатов и принятия управленческих решений в комплексном применении с рациональной методологией проектного менеджмента обеспечат надлежащее качество фармацевтического производства высокотехнологичных парентеральных препаратов.

Список литературы References

Гой А.М., Костюк Г. В., Смишко Р. А. 2009. Совмещение и выделение производств готовых лекарственных форм. Риски и выгоды [Combination and selection of productions of the prepared medicinal forms. Risks and benefits]. Фармацевтическая отрасль: промышленное обозрение, 5 (16): 24 – 27.

Goj A.M., Kostjuk G. V., Smishko R. A. 2009. Sovmeshhenie i vydelenie proizvodstv gotovykh lekarstvennykh form. Riski i vygody. Farmaceuticheskaja otrasl': promyshlennoe obozrenie, 5 (16): 24 – 27. (in Russian)

Гой А.М., Костюк Г. В., Смишко Р. А. 2009. Совмещение и выделение производств готовых лекарственных форм. Риски и выгоды. Фармацевтическая отрасль: промышленное обозрение, №6 (17):36 – 44.

- Goj A.M., Kostjuk G. V., Smishko R. A. 2009. Sovmeshhenie i vydelenie proizvodstv gotovyh lekarstvennyh form. Riski i vygody [Combination and selection of productions of the prepared medicinal forms. Risks and benefits]. *Farmaceuticheskaja otasl': promyshlennoe obozrenie*, 6 (17):36 – 44. (in Russian)
- Гой А., Яцюк Д., Павлык П., Алексейчук О. 2012. Практический опыт запуска асептического производства в фармацевтической компании ОАО «Фармак» [Practical experience of start of aseptic production is in a pharmaceutical JONT-Stock company "Farmak"]. *Фармацевтическая отрасль: промышленное обозрение*, 1 (30): 28 – 42. (in Russian)
- Goj A., Jacjuk D., Pavlyk P., Aleksejchuk O. 2012. Prakticheskij opyt zapuska asepticheskogo proizvodstva v farmacevticheskoy kompanii ОАО «Farmak» *Farmaceuticheskaja otasl': promyshlennoe obozrenie*, 1 (30): 28 – 42.
- Производство лекарств по GMP, 2005. – М., 2005: 350.
- Proizvodstvo lekarstv po GMP, 2005. [Production of medications to on GMP]– М., 350. (in Russian)
- Разработка и внедрение системы менеджмента качества на фармацевтических предприятиях. 2009. Под ред. акад. РАН и РАМН С.П. Миронова. – М., 412.
- Razrabotka i vnedrenie sistemy menedzhmenta kachestva na farmacevticheskikh predpriyatijah. 2009. [Development and introduction of the system of management of quality on pharmaceutical enterprises]. Pod red. akad. RAN i RAMN S.P. Mironova. – М., 412. (in Russian)
- Холодов В. А., Решетиловский В. П., Лебедева М. Ю., Боровинская Е.С. 2007. Системный анализ и принятие решений. Компьютерное моделирование и оптимизация объектов химической технологии в Mathcad и Excel – СПб.: СПбГТИ (ТУ), 2007:425.
- Holodov V. A., Reshetilovskij V. P., Lebedeva M. Ju., Borovinskaja E.S. 2007. Sistemnyj analiz i prinjatie reshenij. Komp'juternoe modelirovanie i optimizacija ob"ektov himicheskoy tehnologii v Mathcad i Excel [Analysis of the systems and making decision. Computer design and optimization of objects of chemical technology in Mathcad и Excel]. SPb.: SPbGTI (TU), 425. (in Russian)
- Воскобойникова Г.Л., Довжук В. В. 2015. Инновационное развитие фармацевтической отрасли в Украине в начале XXI ст.: аналитический обзор. Формирование Национальной лекарственной политики в условиях внедрения медицинского страхования: вопросы образования, теории та практики: матер. III Всеукр. Наук.-практ. Конф. г. Харьков, 12 марта 2015 р. – Х.: Изд-во НфаУ, 18–27.
- Voskoboynikova G.L., Dovzhuk V. V. 2015. Innovacionnoe razvitie farmacevticheskoy otasli v Ukraine v nachale XXI st.: analiticheskij obzor [Innovative development of pharmaceutical industry in Ukraine in the beginning XXI century: analytical review]. Formirovanie Nacional'noj lekarstvennoj politiki v uslovijah vnedrenija medicinskogo strahovanija: voprosy obrazovanija, teorii ta praktiki: mater. III Vseukr. Nauk.-prakt. Konf. g. Har'kov, 12 marta 2015 r. – H.: Izd-vo NfaU, 18–27. (in Ukrainian)
- Шах Д.Х. 2006. Стандартные операционные процедуры в фармацевтическом производстве. Общие принципы. Киев, 456.
- Shah D.H. 2006. Standartnye operacionnye procedury v farmacevticheskome proizvodstve. Obshhie principy [Standard operating procedures are in a pharmaceutical production. General principy]. Kiev, 456. (in Ukrainian)
- Ishikawa K. 1989. How to apply companywide quality control in foreign countries. *Quality Progress*, 22(9): 70-74.
- Osyzka A. 2008. Multicriteria optimization for engineering design. Springer. ISBN 3-540-88907-8. Design Optimization.- Academic Press.– Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 193-227.