

УДК 615.012:615.07

КУЗЬМІНА Г.І.<sup>1</sup>, БЕССАРАБОВ В.І.<sup>1</sup>, БАУЛА О.П.<sup>1</sup>,  
ВАХІТОВА Л.М.<sup>2</sup>, ЛЕОНТЮК І.І.<sup>1</sup>, ТЮХА А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Київський національний університет технологій та дизайну

<sup>2</sup>Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН  
України

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ КОНЦЕПТУАЛЬНОГО ПРОЕКТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

**Мета.** Дослідження сучасних методів оцінювання концептуального проектування на прикладі розробки технологічної частини модельного проекту виробництва твердих лікарських форм (твердих систем деконтамінації фосфорорганічних сполук).

**Методика.** Застосування правил GMP, концепції фармацевтичної системи якості, управлінні ризиками для якості в концептуальному проектуванні.

**Результати.** На базі експертної оцінки (кваліфікації) технологічної частини концептуального модельного проекту встановлено відповідність проектно-планувальних рішень вимогам GMP. Показано необхідність аналізу ризиків для якості на первинних етапах концептуального проектування.

**Наукова новизна.** Доцільність застосування ризик-орієнтованої експертної оцінки (кваліфікації) на відповідність вимогам GMP і аналізу ризиків для якості на первинних етапах концептуального проектування.

**Практична значимість.** впровадження новітніх технологій виробництва сучасних лікарських засобів (твердих систем деконтамінації фосфорорганічних сполук) шляхом виконання проектів в рамках фармацевтичної системи якості.

**Ключові слова:** концептуальний проект, лікарський засіб, тверда система деконтамінації, фармацевтична система якості, правила GMP, аналіз ризику для якості.

**Вступ.** Державна політика України у фармацевтичному секторі економіки спрямована на створення умов інноваційного розвитку фармацевтичної промисловості та забезпечення населення України якісними та безпечними лікарськими засобами (ЛЗ) вітчизняного виробництва [1]. В настановах МОЗ України СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 (ICH Q8), СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 (GMP) наведені обов'язкові для виконання вимоги до фармацевтичної розробки, організації виробництва та контролю якості ЛЗ [2,3]. В настанові МОЗ України СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 (ICH Q10) запропонована гармонізована модель для фармацевтичної системи якості (ФСЯ), елементи якої призначені заохочувати до застосування наукових підходів, заснованих на оцінці ризиків для якості, на кожній стадії життєвого циклу ЛЗ [4].

Інноваційний розвиток фармацевтичної галузі передбачає впровадження новітніх технологій на діючих підприємствах, відкриття нових виробничих потужностей, які втілюються у життя через стадії концептуального, базового і детального проекту [5]. Концептуальний проект - найважливіша стадія розробки проектно-документації, яка дозволяє уникнути невідповідностей і матеріальних витрат на їх усунення на етапах розробки базового і детального проекту. Рішення, які приймаються на стадії розробки концептуального проекту в значній мірі впливають на якість ЛЗ.

**Постановка завдання.** Проектування фармацевтичних виробництв з регуляторної точки зору не відноситься до «життєвого циклу» ЛЗ, але фактично займає важливе місце в послідовному ланцюзі втілення ЛЗ - від розробки до виведення на ринок, оскільки знаходиться між етапами фармацевтичної розробки та промислового виробництва. Сучасна методологія виконання проектних робіт ґрунтується на ризик-орієнтованому підході з

урахуванням вимог GMP і ФСЯ, але тільки в межах «життєвого циклу» самого проекту, який закінчується вводом ділянки в експлуатацію [5]. На нашу думку такий підхід не враховує в повній мірі ризики для якості ЛЗ при концептуальному проектуванні. Високі вимоги до якості ЛЗ вимагають удосконалення методів проектування в рамках діючих нормативних документів в сфері виробництва і управління якістю фармацевтичних препаратів [3,4, 6].

Метою даної роботи є дослідження сучасних методів оцінювання концептуального проектування на прикладі розробки технологічної частини модельного концептуального проекту виробництва твердих лікарських форм (твердих систем деконтамінації фосфорорганічних сполук).

**Результати.** Огляд літературних джерел стосовно сучасних методів концептуального проектування показав, що існують два підходи оцінювання проектних рішень: ризик-орієнтована експертиза/кваліфікація концептуального проекту на відповідність вимогам GMP і методологія аналізу ризиків для якості продукту. Відповідно до першого підходу оцінювання первинні кваліфікаційні випробування проводяться на перших двох етапах життєвого циклу об'єкту - на етапі проектування і на етапі введення в експлуатацію виробничих ділянок (окремих зон, приміщень, інженерних систем і устаткування) [7]. На етапі проектування можуть проводитися два види кваліфікації - кваліфікація специфікації (Specification Qualification - SQ) і кваліфікація проекту (Design Qualification - DQ). В основні завдання SQ входить визначення повноти і достатності інформації для можливості подальшого правильного і повного проектування. DQ спрямоване на аналіз проекту і його концепції; виявлення недоліків, неточностей, невідповідностей проекту і оцінку впливу цих факторів на якість ЛЗ; оцінку можливості дотримання вимог GMP після реалізації проекту і введення об'єкта в експлуатацію.

Концептуальний проект і результати його експертної оцінки / кваліфікації повинні поряд з іншими аспектами продемонструвати виявлення і врахування усіх потенційних ризиків, способи управління ризиками, що дозволить виключити або мінімізувати усі чинники можливого негативного впливу на якість і безпеку продукції після реалізації проекту у відповідності з системою / процесом управління ризиками; визначити, чи враховані, відомі і прийнятні усі аспекти, які є критично важливими для дотримання вимог GMP, експлуатації і обслуговування в умовах проектного виробництва для забезпечення якості і безпеки продукції [7-9].

Сутність іншого методу оцінювання полягає в оцінці і аналізі ризиків для якості продукту на етапі концептуального проекту виробництва ЛЗ, оскільки неможливо передбачити усі різноманітні варіанти і проблеми, що виникають як на стадії проектування, так і в процесі виробництва [10]. Проектування фармацевтичних виробництв з урахуванням аналізу і оцінки ризиків для якості дозволяє втілити якість продукту в проектні рішення на рівні, що узгоджується з основним положенням системи управління якістю ЛЗ про те, що якість має бути "вбудована" в продукт і технологічний процес ще на стадії розробки.

З огляду на наведені вище методи оцінювання концептуальних проектів була проведена експертна оцінка розроблених нами проектно-планувальних рішень для технологічної частини концептуального модельного проекту виробництва лікарської форми нового покоління – мультипартікулярних таблеток (МТ) з модифікованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) [11]. Важливо, що форма МТ, за нашими

розрахунками, може бути використана для розробки технологічної частини концептуального проекту виробництва системи деконтамінації АФІ та пестицидів фосфорорганічної природи на основі гідропериту, як твердого джерела пероксиду водню.

Розробка концепцій GMP і технологічного процесу (технології) в концептуальному проектуванні є визначальними для розробки та вибору оптимальних концепцій планування приміщень, розміщення устаткування, технологічної схеми, переліку і характеристик основного технологічного устаткування; концепції переміщення персоналу, матеріалів, продукції і відходів; концепції водопостачання, вентиляції і кондиціонування повітря; концепції безпеки (охорону праці і навколишнього середовища). Тому нами був проведений аналіз традиційних і інноваційних технологій виготовлення МТ, за результатами якого для подальших досліджень була обрана технологія Fastmelt® ODT [12]. Технологія Fastmelt® ODT передбачає два технологічні підходи до виготовлення МТ: на частки (кристали) АФІ наноситься шар функціонального полімеру, який контролює вивільнення діючої речовини та діюча речовина наноситься шаром на завчасно підготовлені нейтральні сфери, а шар полімеру наноситься поверх шару АФІ.

На основі технологія Fastmelt® ODT запропоновано три варіанти проектно-планувальних рішень та апаратного оснащення з застосуванням сучасного технологічного обладнання, до кожного варіанту розроблено технологічні схеми виробництва МТ, плани виробничих цехів, визначені класи чистоти приміщень; технологічні, матеріальні і людські потоки; концепція охорони праці та навколишнього середовища, а також запропоновані специфікації устаткування. Всі проектно-планувальні рішення приймалися з урахуванням вимог GMP до обладнання та технологічного процесу, особливостей обраної технології виготовлення МТ. Один з розроблених варіантів виявився найбільш оптимальним з точки зору економії виробничих площ та енергозбереження.

Експертна оцінка проектно-планувальних рішень технологічної частини концептуального модельного проекту була проведена за двома видами кваліфікацій SQ і DQ, з застосуванням ризик-орієнтованого підходу та відповідно до загальноприйнятих методик проведення процедур кваліфікації/валідації технологічного процесу і обладнання [7-10] і включала перевірку на відповідність вимогам GMP поточності технологічного процесу, мінімізації ризиків контамінації, організації потоків персоналу і матеріалів, правильність визначення класів чистоти приміщень, перепадів тиску між приміщеннями, можливість ефективного очищення устаткування і приміщень, максимальне угруповання приміщень з однаковим класом чистоти, раціональне розміщення устаткування.

Одержані результати показали, що всі три варіанти проектно-планувальних рішень відповідають вимогам GMP і з урахуванням відповідних виробничих площ, фінансової та економічної спроможності замовника можуть розглядатися як остаточний варіант для розробки наступних частин концептуального, базового і детального проектів. В той же час, якщо вибирати серед них оптимальний варіант для подальшої проектно-роботи над концептуальним проектом, то виникають труднощі з прийняттям остаточного рішення. Жоден з них не враховує впливу на якість готових МТ таких фармако-технологічних чинників, як можлива сегрегація в процесі змішування та таблетування певних АФІ і допоміжних речовин; руйнування мікрочастинок (пелет) під час дозування в матрицю таблетпреса; зміну розміру, форми та щільності мікрочастинок після пресування тощо.

Виявлення рівня впливу цих та інших критичних для якості чинників планується провести за загальноприйнятою методологією аналізу ризиків для якості - аналіз і ідентифікація ризиків в концепції технологічного процесу, концепції виробничих зон і потоків, виборі устаткування, об'ємі кваліфікації; оцінку наявності і/або рівня ризиків, порівняння проаналізованих ризиків з критеріями прийнятності та усунення або зниження рівня неприйнятних ризиків для якості.

**Висновки.** В процесі розробки технологічної частини модельного концептуального проекту виробництва твердих лікарських форм (твердих систем деконтамінації фосфорорганічних сполук) та експертної оцінки одержаних результатів встановлена необхідність застосування на первинних стадіях концептуального проектування двох підходів оцінювання проектних рішень - ризик-орієнтованої експертної оцінки (кваліфікації) на відповідність вимогам GMP і аналізу ризиків для якості продукту.

### Список використаної літератури

1. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки: МОЗ України, 2010. - № 769 (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).
2. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. - Офіц. вид. – К. : М-во охорони здоров'я України, 2011. – 33 с.
3. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016.- Офіц. вид. – К. : М-во охорони здоров'я України, 2016. –289 с.
4. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10): СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011.– Офіц. вид. – К. : М-во охорони здоров'я України, 2011. – 30 с.
5. Спицкий О.Р. Модель проектирования фармацевтических и биотехнологических производств// Фармацевтические технологии и упаковка. – 2009. – №8. – С. 28 – 30.
6. Настанова. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011.– Офіц. вид. –К. : М-во охорони здоров'я України, 2011. – 35 с.
7. Никитюк В.Г., Шакина Т.Н. Основные аспекты экспертизы и квалификации проектов производственных участков фармацевтических компаний. Часть 3. Понятие квалификации проекта и риск-ориентированный подход к его экспертной оценке// Фармацевтическая отрасль.- 2015. - № 3 (50).- С.96-98.
8. Никитюк В. Г., Шакина Т. Н. Оборудование на фармацевтическом предприятии. Проектирование и приемка – основные аспекты // Промышленное обозрение (Фармацевтическая отрасль). – 2012. – № 3 (31). – С. 30 – 38.
9. Пятигорская Н. В. Проведение и документирование валидации в фармацевтическом производстве / Н. В. Пятигорская, В. В. Беляев, В. В. Береговых // Фармация. - 2009. - No5.- С. 24-26.
10. Спицкий О.Р. Проведение анализа рисков при проектировании и валидации фармацевтического производства: [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.medbusiness.ru/440.php>
11. Могилюк В.В. Мультипартикулярные таблетки// Фармацевтическая отрасль.- 2014. - № 2 (43). – С.36-39.

12. D. Kaushik. Recent Patents and Patented Technology Platforms for Pharmaceutical Taste Masking [Електрон. ресурс] / D. Kaushik, H. Dureja // Drug Delivery & Formulation.- 2014.- N.8.-P.37-45. - Режим доступу до журн.: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/ddf/2014/00000008/00000001/art00005?crawler=true>

### References

1. Pro zatverdzhennia Kontseptsii rozvytku farmatsevychnoho sektoru haluzi okhorony zdorov'ia Ukrainy na 2011-2020 roky [On approval of the Concept of development of the pharmaceutical sector healthcare of Ukraine for 2011-2020]. Decree of Ministry of Health of Ukraine, 769 (2010) (in Ukrainian).
2. Nastanova. Likars'ki zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8): ST-N MOZU 42-3.0:2011 [Guidance. Medicinal products. Pharmaceutical development: ST-N MOZU 42-3.0:2011] (2011) (in Ukrainian).
3. Nastanova. Likars'ki zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka: ST-N MOZU 42-4.0:2016 [Guidance. Medicinal products. Good manufacturing practices: ST-N MOZU 42-4.0:2016] (2016) (in Ukrainian).
4. Nastanova. Likars'ki zasoby. Farmatsevychna systema yakosti (ICH Q10): ST-N MOZU 42-4.3:2011 [Guidance. Medicinal products. Pharmaceutical Quality System (ICH Q10): ST-N MOZU 42-4.3:2011] (2011) (in Ukrainian).
5. Spickij, O.R. (2009). Model' proektirovaniia farmacevticheskikh i biotekhnologicheskikh proizvodstv [Model design of pharmaceutical and biotech manufacturings]. *Farmaceuticheskie tekhnologii i upakovka*, 8, 28 – 30 (in Russian).
6. Nastanova. Likars'ki zasoby. Upravlinnya ryzykamy dlya yakosti (ICH Q9): ST-N MOZU 42-4.2:2011 [Guidance. Medicinal products. Quality Risk Management (ICH Q9): ST-N MOZU 42-4.2:2011], (2011) (in Ukrainian).
7. Nikitjuk, V.G, Shakina, T.N. (2015). Osnovnye aspekty jekspertizy i kvalifikacii proektov proizvodstvennykh uchastkov farmacevticheskikh kompanij. Chast' 3. Ponjatie kvalifikacii proekta i risk-orientirovannyj podhod k ego jekspertnoj ocenke [Key aspects of examination and qualification of production sites of pharmaceutical companies projects. Part 3: The concept of the qualification of the project and the risk-oriented approach to its expert assessment]. *Farmaceuticheskaja otrasl'*, 50 (3), 96-98 (in Russian).
8. Nikitjuk, V.G, Shakina, T.N. (2012). Oborudovanie na farmacevticheskom predprijatii. Proektirovanie i priemka – osnovnye aspekty [The equipment in the pharmaceutical company. Designing and acceptance - basic aspects]. *Promyshlennoe obozrenie (Farmaceuticheskaja otrasl')*, 31 (3), 30 – 38 (in Russian).
9. Pjatigorskaja, N. V., Beljaev, V. V., Beregovyh, V. V. (2009). Provedenie i dokumentirovanie validacii v farmacevticheskom proizvodstve [Conduct and document validation in the pharmaceutical manufacturing]. *Farmacija*, 5, 24-26 (in Russian).
10. Spickij, O.R. Provedenie analiza riskov pri proektirovanii i validacii farmacevticheskogo proizvodstva [Risk analysis for the design and validation of pharmaceutical manufacturing]. Available at: <http://www.medbusiness.ru/440.php> (in Russian).
11. Mogiljuk, V.V. (2014). Mul'tipartikuljarnye tabletki [Multiple-Unit Pellet/Particle System]. *Farmaceuticheskaja otrasl'*, 43 (2), 36-39 (in Russian).

12. Kaushik, D., Dureja, H. (2014). Recent Patents and Patented Technology Platforms for Pharmaceutical Taste Masking. *Drug Delivery & Formulation*, 8, 37-45. Available at: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/ddf/2014/00000008/00000001/art00005?crawler=true> (in English).

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ КОНЦЕПТУАЛЬНОГО ПРОЕКТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОИЗВОДСТВА

КУЗЬМИНА Г.И.<sup>1</sup>, БЕССАРАБОВ В.И.<sup>1</sup>, БАУЛА О.П.<sup>1</sup>, ВАХИТОВА Л.Н.<sup>2</sup>, ЛЕОНТЮК И.И.<sup>1</sup>, ТЮХА А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Киевский национальный университет технологий и дизайна

<sup>2</sup>Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины

**Цель.** Изучение современных методов оценивания концептуального проектирования на примере разработанной технологической части модельного проекта производства твердых лекарственных форм (твердых систем деконтаминации фосфорорганических соединений).

**Методика.** Использование правил GMP, концепции фармацевтической системы качества, управления рисками для качества в концептуальном проектировании.

**Результаты.** На основе экспертной оценки (квалификации) технологической части концептуального модельного проекта установлено соответствие проектно-планировочных решений требованиям GMP. Показана необходимость анализа рисков для качества на первичных этапах концептуального проектирования.

**Научная новизна.** Целесообразность использования рискориентированной экспертной оценки (квалификации) и анализа рисков на первичных этапах концептуального проектирования.

**Практическая значимость.** внедрение новейших технологий производства современных лекарственных средств (твердых систем деконтаминации фосфорорганических соединений) путем разработки проектов в рамках фармацевтической системы качества.

**Ключевые слова:** концептуальный проект, лекарственное средство, твердая система деконтаминации, фармацевтическая система качества, правила GMP, анализ рисков для качества.

### MODERN ASPECTS OF CONCEPTUAL PROJECT DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION

KUZMINA G.I.<sup>1</sup>, BESSARABOV V.I.<sup>1</sup>, BAULA O.P.<sup>1</sup>, VAKHITOVA L.M.<sup>2</sup>, LEONTYUK I.I.<sup>1</sup>, TYUHA A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kyiv National University of Technologies and Design

<sup>2</sup>L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of NAS of Ukraine

**Purpose.** Modern methods study of conceptual design evaluation on the example of the model project (technological part) of the hard medicinal forms (solid systems of decontamination of organophosphorus compounds) production.

**Methodology.** Application of GMP rules, pharmaceutical quality system conception and quality risk management to conceptual design.

**Findings.** The expert estimation (qualification) of conceptual model project (technological part) has confirmed the project decisions in accordance with GMP requirements. Risk analysis necessity has been shown for primary conceptual design.

**Originality.** Use of the risk-oriented expert estimation (qualifications) with risk analysis on primary conceptual design stages.

**Practical value.** Newest pharmaceutical production technologies implementation by project execution within the pharmaceutical quality system framework.

**Key words:** conceptual design, pharmaceuticals, solid decontamination system, GMP rules, pharmaceutical quality system.