МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГОЙ АНДРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

615.1:615.456:615.7+615.467.014.47 (043.3)

РОЗРОБКА І ВПРОВАДЖЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ОРГАНІЗАЦІЇ ВИРОБНИЦТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЗАСАДАХ ПРОЕКТНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на ПАТ «Фармак», м. Київ і на кафедрі управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІВНА,
ПАТ «Фармак»,
керівник Департаменту з біотехнологій

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЕВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри промислової фармації;

доктор фармацевтичних наук, професор
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
Національний технічний університет,
«Харківський політехнічний інститут»,
професор кафедри біотехнології та аналітичної хімії

Захист дисертації відбудеться «02» березня 2018 р. о ____годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « » січня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук,
професор О. В. Посилкіна

Підписано до друку 26.01.2018 р. Формат 60х84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Умов.-друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 0126/2-18.

Надруковано з готового оригінал-макета у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail:bookfabrik@mail.ua

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обгрунтування вибору теми дослідження. Зростаючі темпи розвитку фармацевтичної галузі та інтенсивна динаміка фармацевтичного ринку, пошук гнучких стратегій управління, постійно зростаюча конкуренція, глобалізація економіки і вступ України до PIC/S, посилення регуляторних вимог до промислового виробництва і якості фармацевтичних препаратів, перехід українських фармацевтичних підприємств (ФП) на стандарти GMP формують конкурентне бізнес-середовище, в якому основними факторами конкурентних переваг стають динамічність і адаптивність фармацевтичних кампаній (ФК).

У сучасних умовах актуалізації імпортозаміщення і створення нових високоефективних лікарських засобів (ЛЗ) вітчизняного виробництва для якісного лікарського забезпечення населення подальшої значущості набувають науково-методичні підходи до фармацевтичної розробки і промислового виробництва нових високотехнологічних ін'єкційних ЛЗ на основі впровадження належної виробничої практики, міжнародних стандартів фармацевтичного виробництва у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності та принципами проектного менеджменту.

Проектування промислового виробництва та його відповідності необхідним вимогам, що регламентують технологічні процеси, дає велику економічну ефективність і сприяє виробництву якісного фармацевтичного продукту, підвищуючи його безпечність, якість і терапевтичну ефективність. Використання принципів проектного менеджменту забезпечує більш ефективну реалізацію промислових фармацевтичних інновацій.

Вирішення проблем модернізації промислового виробництва на засадах проектного менеджменту висвітлено у науковому доробку очільників вітчизняних наукових шкіл – М. Кизима, фармацевтичного виробництва – О. Посилкіної; науковців: Я. Деренської, О. Діброви, В. Костюка, О. Крюкової, В. Лебединця, Т. Соболєвої, Г. Тарасюка та ін. Зарубіжні наукові школи впровадження проектного менеджменту та управління інноваціями представляють: Дж. Конбере (Франція), Р. Левіс (Ірландія), П. Мартін, С. Нокес (Великобританія), Д. Понс (Іспанія), А. Сливоцький, М. Стевенз, К. Цайнінгер (США) та ін. Разом з тим комплексні дослідження щодо удосконалення організації виробництва парентеральних ЛЗ на засадах проектного менеджменту в Україні не проводилися.

Актуальність теми дисертаційної роботи обумовлена складністю організації виробництва високотехнологічних парентеральних ЛЗ, зростанням складності, вартості та ризикованості розробки і реалізації відповідних інноваційних проектів, а також необхідністю забезпечення конкурентоспроможності та цінової доступності вітчизняних ліків, що потребує системного застосування інструментів проектного менеджменту, ризик менеджменту і менеджменту якості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами і грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Департаменту досліджень і розробок ПАТ «Фармак», м. Київ та

Національного фармацевтичного університету, м. Харків («Формування соціально-орієнтованої інноваційно-логістичної моделі розвитку фармацевтичної галузі України» № державної реєстрації № 0114U000961), тема дисертації затверджена Вченою радою НФаУ (протокол № 6 від 26.02.2016 р.)

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи полягає в теоретичному обґрунтуванні, розробці і впровадженні універсальної моделі організації виробництва парентеральних ЛЗ у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності та принципами проектного менеджменту.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

– проаналізувати концептуальні положення та проектний менеджмент технологічних процесів виробництва парентеральних лікарських форм з позицій світового рівня розвитку промислової фармації;

– науково обґрунтувати модель проектування якості асептичного виробництва парентеральних ЛЗ у флаконах, ампулах і картриджах в умовах сумісного (мультиноменклатурного) виробництва;

– здійснити системний аналіз ризиків сумісного виробництва парентеральних ЛЗ в умовах промислового ФП;

– обґрунтувати технологічні аспекти оптимізації промислового виробництва на прикладі препарату Сінарта для парентерального введення;

– визначити принципи складання майстер-плану управління технологічним процесом асептичного виробництва парентеральних ЛЗ на прикладі препарату Фармасулін Н;

– розробити алгоритм валідаційних випробувань процесу асептичного заповнення флаконів і картриджів на прикладі препарату Фармасулін Н;

– розробити універсальну інтегровану модель циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ICH та експериментально підтвердити ефективність її впровадження на прикладі препарату Торасемід розчин для ін’єкцій 5 мг/мл;

– обґрунтувати і опрацювати науково-практичні підходи до мінімізації ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ;

– на підставі модернізації та створення нової дільниці сумісного виробництва парентеральних ЛЗ на ПАТ «Фармак» впровадити промислові технології препаратів Сінарта, Фармасулін Н та Торасемід.

Об’єкти дослідження – промислове виробництво парентеральних ЛЗ в ампулах, флаконах і картриджах; міжнародні та вітчизняні регуляторні та нормативні документи, що регламентують якість фармацевтичного виробництва і управління проектами; протоколи валідаційних випробувань сумісного виробництва парентеральних ЛЗ; анкети експертів.

Предмет дослідження – методологія, принципи й інструменти проектування сумісного виробництва парентеральних ЛЗ згідно з вимогами GMP і ICH; розробка і промислове впровадження універсальної моделі організації сучасного виробництва парентеральних ЛЗ; науково-методичне забезпечення

управління ризиками в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ; препарати Сінарта, Фармасулін Н, Торасемід розчин для ін'єкцій.

Методи дослідження. При проведенні дисертаційних досліджень використані такі методи: історичний – для аналізу наукових досліджень за напрямами проблеми; системний аналіз, контент – аналіз, синтез, узагальнення, абстрагування – для науково-методичного обґрунтування універсальної моделі організації виробництва парентеральних ЛЗ; методи проектного менеджменту, планування фармацевтичного виробництва та фармацевтичного інжинірингу – для моделювання технологічних процесів і систем; фармако-технологічні, органолептичні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакокінетичні – для дослідження властивостей розроблених парентеральних лікарських форм; якісний і кількісний аналіз діючих речовин, аналіз якості фармацевтичних продуктів – парентеральних ЛЗ у флаконах, ампулах і картриджах здійснювали за допомогою методів ГРХ і ВЕРХ; для ідентифікації й оцінювання ризиків використовували метод експертного опитування, побудови діаграми причинно-наслідкових зв'язків, методи багатокритеріальної оптимізації, метод побудови матриць і групування; експериментальні дані були оброблені за допомогою таких програмних пакетів: Statistica 10.0 (Statsoff Inc.); Microsoft Excel 2010 (Microsoft Inc.) @ Risk 6 (Palisade Corporation).

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що на засадах системного підходу, методології проектного і ризик менеджменту здійснено наукове обґрунтування універсальної моделі організації виробництва парентеральних лікарських форм в умовах сумісного виробництва відповідно до вимог належної виробничої практики і настанов ICH, що спрямоване на підвищення ефективності фармацевтичного виробництва, якості і цінової доступності вітчизняних ЛЗ.

Вперше: теоретично обґрунтовано концептуальні основи проектного менеджменту створення сучасного сумісного виробництва парентеральних ЛЗ у флаконах та картриджах у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності; здійснено розробку і впровадження інноваційного проекту – універсальної моделі для створення сучасного виробництва парентеральних ЛЗ у флаконах та картриджах в умовах їх сумісного виробництва у відповідності з принципами проектного менеджменту; визначено структуру і зміст вдосконалення технологічних процесів та стандартних операційних процедур для модернізації фармацевтичних технологій промислового виробництва парентеральних ЛЗ;

– *удосконалено* менеджмент діючого фармацевтичного виробництва парентеральних ЛЗ; методичні підходи до ідентифікації та оцінки ризиків у процесі фармацевтичного виробництва парентеральних ЛЗ; науково-практичні підходи до трансферу технології виробництва парентеральних ЛЗ;

– *подальшого розвитку набули* менеджмент промислового виробництва парентеральних ЛЗ на основі аналізу технологічних процесів зі світового рівня розвитку промислової фармації; організація і впровадження технологічних процесів асептичного виробництва парентеральних лікарських форм; науково-методичні підходи до управління ризиками в процесі розробки та реалізації

універсальної моделі для створення сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних ЛЗ у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності та принципами проектного менеджменту.

Наукова новизна дисертаційного дослідження захищена авторським свідоцтвом № 65096, патентом України на корисну модель № 111775, Бюл. 22 від 21.11.2016.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень розроблено і впроваджено універсальну інтегровану модель циклу фармацевтичного виробництва парентеральних ЛЗ за ICH, на підставі застосування якої модернізовано існуючу та створено нову ділянку сумісного виробництва парентеральних лікарських форм на ПАТ «Фармак». Здійснено трансфер ліцензійних інноваційних технологій парентеральних лікарських форм, фармацевтичну розробку і промислове впровадження трьох парентеральних ЛЗ – Сінарта, Фармасулін Н, Торасемід, розчин для ін'єкцій 5 мг/мл на ділянці сумісного асептичного виробництва.На основі системного аналізу технологічних процесів асептичного виробництва парентеральних ЛЗ світового рівня розвитку промислової фармації, стандартів ISO та регуляторних вимог розроблено і впроваджено СОП «Трансфер фармацевтичних технологій асептичного промислового виробництва парентеральних лікарських форм». Впровадження наведених результатів у промислове виробництво ПАТ «Фармак» підтверджено відповідними актами: від 12.08.2016 р.; від 15.08.2016 р.; від 16.08.2016 р.

Фрагменти роботи також впроваджено у науково-педагогічний процес фармацевтичних факультетів вищих навчальних закладів України: Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 22.06.2016 р.); Київського національного університету технологій та дизайну (акт впровадження від 05.09.2016 р.); Київського міжнародного університету (акт впровадження від 01.06.2016 р.); Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 05.09.2016 р.).

За підсумками дослідження здобувачем підготовлені методичні рекомендації, затверджені Українським центром наукової медичної інформації та патентно – ліцензійної роботи МОЗ України (реєстраційний номер 163 / 111 від 7.11.2017 р.): «Науково-методичні підходи до ідентифікації та оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів», які впроваджені у практичну діяльність ПАТ «Фармак», ТОВ «Валартін Фарма», ТОВ ФК «Здоров'я» (акти впровадження відповідно від 10.11.2017 р., 8.11.2017 р., 27.11.2017 р.) і науково-педагогічний процес кафедри управління та економіки підприємства НФаУ; організації і економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; організації і економіки фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет»; управління і економіки фармації, медичного фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету; військової фармації Української військово-медичної академії; технолоії біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка» (акти впровадження відповідно від 29.11.2017 р., 10.11.2017 р., 13.11.2017 р., 01.11.2017 р., 20.01.2017 р., 1.02.2017 р., 14.11.2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено огляд світових і вітчизняних інформаційних джерел із проблем проектування і моделювання технологічних процесів виробництва парентеральних ЛЗ; вивчені та проаналізовані законодавчі, нормативно-правові документи, статистичні та відомчі акти щодо регулювання фармацевтичної діяльності і регламентування технологічних процесів у фармацевтичному виробництві; вибрано напрямок, загальну методологію та об'єкти дослідження; проаналізовано сучасні методи і методики дослідження та відібрано адекватні до поставлених завдань; здійснено планування та виконання експериментальної частини роботи, досліджені сучасні тенденції створення асептичних виробництв високотехнологічних парентеральних ЛЗ; обґрунтована концепція створення сумісного виробництва парентеральних ЛЗ на основі аналізу ризиків; побудовано алгоритми попередньої і формалізованої оцінки ризиків сумісного виробництва та контролю за належним виконанням заходів та внесенням змін; здійснено обґрунтування розробки і впровадження інноваційного проекту – універсальної інтегрованої моделі циклу виробництва парентеральних ЛЗ за ІСН; здійснено експериментальні випробування щодо підтвердження надійності та відтворюваності моделі, визначено технологічні й інженерні системи та операції для оптимізації виробництва парентеральних ЛЗ, принципи складання майстер плану управління технологічним процесом; обґрунтовано концептуальні та методологічні підходи до планування сумісного виробництва асептичних ЛЗ; розроблені науково-методичні підходи до ідентифікації та оцінки ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ і запропонована система заходів щодо їх мінімізації і усунення.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно. З наукових праць, опублікованих у фахових наукових виданнях у співавторстві (за списком опублікованих праць за темою дисертації), дисертантом визначені методологія і методи дослідження, прийнято участь у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, проведено аналіз і узагальнення одержаних результатів, підготовлені матеріали до друку.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Борщевська М. І. «Исследование и разработка органопрепаратов на основе физиологически активных комплексов амниона человека и пантов оленей, м. Харків, 1996 р.; Гуреєва С. М. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів», м. Львів, 2016 р.; Воскобойнікова Г. Л. «Розробка складу і технології м'яких лікарських форм з лікарської сировини сосни лісової», м. Запоріжжя, 1999 р.; Кондратова Ю. А. «Вплив іонізуючої радіації на компонентний склад сім'яної рідини та фізіологічну активність сперматозоїдів», м. Київ, 2012 р.; Посилкіна О. В. «Інноваційно-

інвестиційний розвиток фармацевтичного виробництва і проблеми його фінансового забезпечення», м. Харків, 2003 р.; Деренська Я. М. «Формування інвестиційної стратегії підприємств промисловості, м. Харків, 2000 р.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені у наукових публікаціях та обговорені на: III Науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» (Тернопіль, 2009); Міжнародній науково-практичній конференції: «Наукові розробки, передові технології, інновації» (Прага, 2015); II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); IV Міжнародній науково-практичній Internet – конференції «Менеджмент та Маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти і практики» (Харків, 2016); I науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку (Харків, 2016), на Міжнародній конференції «Тенденції в області виробництва і технологій в контексті розвитку фармринку» (Київ, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них: 7 статей у фахових виданнях України, 3 – у виданнях інших держав, що входять до науково-метричних баз; 1 авторське свідоцтво; 1 патент України на корисну модель; 1 методичні рекомендації; 4 публікації в інших наукових виданнях; 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 255 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 168 сторінки), складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 44 рисунками і 23 таблицями. Список літератури містить 230 джерел, в тому числі 87 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертаційного дослідження, визначено мету, основні завдання дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача та апробацію результатів дисертації.

У першому розділі «*Дослідження сучасних тенденцій промислового виробництва високотехнологічних парентеральних лікарських засобів (огляд літератури)*» здійснено теоретичний аналіз та висвітлено сучасні тенденції створення асептичних виробництв високотехнологічних парентеральних ЛЗ. Проведено аналіз впровадження основних принципів GMP у промислове виробництво парентеральних ЛЗ, досліджені існуючі концепції побудови асептичного фармацевтичного виробництва, концептуальні засади проектного менеджменту з позицій світового рівня розвитку асептичного виробництва парентеральних лікарських форм.

На основі здійсненого аналізу узагальнено, що для ефективного менеджменту фармацевтичної розробки парентеральних ЛЗ необхідна розробка і введення в експлуатацію сучасних проектів промислового виробництва й ефективних моделей фармінжинірингу з метою його модернізації. Визначено, що інноваційні концептуальні підходи до проектного менеджменту та інжинірингу фармацевтичного виробництва високотехнологічних парентеральних лікарських форм є ключем для розв'язання завдань його модернізації.

Доведено, що запорукою успіху проектного менеджменту фармацевтичної розробки та промислового виробництва парентеральних ЛЗ є етап проектування процесу фармацевтичного виробництва, аналітичних підходів, які реалізують контроль якості проміжних і кінцевих продуктів – парентеральних лікарських форм.

У другому розділі «*Обґрунтування напряму, загальної методики та методів дослідження»* на підставі проведеного аналізу доведено, що оптимальне використання виробничих активів і раціональний дизайн основних засобів підприємств – виробників ЛЗ можуть бути забезпечені завдяки розробці і впровадженню універсальної (сумісної) моделі організації виробництва парентеральних ЛЗ, побудованої на принципах проектного менеджменту, що сприятиме досягненню балансу між доступністю цін на вітчизняні препарати і необхідністю забезпечення належного рівня їх якості.

Встановлено,що ключовою проблемою сумісних (багатономенклатурних) виробництв є загроза перехресної контамінації. Тому, в основу побудови запропонованої універсальної моделі покладений науковий підхід до організації виробництва парентеральних ЛЗ, який базується на концепції оцінки ризиків сумісного виробництва згідно з вимогами ICH, і який передбачає визначення заходів в межах стратегії їх мінімізації.

На підставі обґрунтованих напрямків та основних завдань дослідження розроблено і опрацьовано загальну методику дисертаційного дослідження (рис. 1). Методологічну основу дисертаційного дослідження склали науково-практичні розробки вітчизняних і зарубіжних учених щодо застосування принципів і методів проектного менеджменту для удосконалення організації виробництва парентеральних ЛЗ, а також чинна нормативно-правова база щодо регулювання якості фармацевтичного виробництва.

В експериментальному дослідженні використані наукові принципи проектного менеджменту фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів й оцінки ризиків технологічного процесу, якісний і кількісний хімічний аналіз ГРХ, ВЕРХ, стандартні методики ГРХ, спектрофометрія, статистична обробка та аналіз результатів експериментального дослідження якості фармацевтичних продуктів – парентеральних розчинів у флаконах, ампулах і картриджах.

Для ефективного менеджменту фармацевтичної розробки і промислового впровадження високотехнологічних парентеральних препаратів у флаконах, ампулах і картриджах використано методологію SALe (Decision Trees for the Selection of Sterilization Methods (CPMP/QWP/054/98) Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP|/ QWO/155/96).

I Етап ⇨ **Дослідження сучасних тенденцій створення високотехнологічних парентеральних ЛЗ**

- Аналіз регуляторних вимог щодо організації промислового виробництва парентеральних лікарських форм в Україні і світі
- Дослідження існуючих підходів до організації виробництва парентеральних ЛЗ
- Дослідження доцільності використання інструментів і технологій проектного менеджменту для створення і промислового впровадженнявисокотехнологічних парентеральних ЛЗ

II Етап ⇨ **Обґрунтування концепції створення сумісного виробництва високотехнологічних парентеральних ЛЗ на основі принципів проектного і ризик-менеджменту**

- Побудова моделі проектування якості виробництва парентеральних ЛЗ у флаконах, ампулах і картриджах в умовах сумісного виробництва згідно з вимогами GMP і рекомендаціями ICH
- Розробка алгоритму попередньої (передпроектної) оцінки ризиків в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ
- Розробка алгоритму формалізованої оцінки ризиків в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ

III Етап ⇨ **Розробка інноваційного проекту сумісного виробництва парентеральних ЛЗ згідно з вимогами GMP і ICH**

- Розробка методологічних підходів до планування і проектування виробництва парентеральних ЛЗ згідно з вимогами GMP і ICH
- Обґрунтування технологічних й інженерних систем та операцій для оптимізації виробництва парентеральних ЛЗ (на прикладі препарату «Сінатра»)
- Розробка наукових принципів складання майстер- плану управління технологічним процесом (на прикладі виробництва препарату «Фармасулін Н» у флаконах і картриджах для парентерального введення)
- Побудова і характеристика універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних ЛЗ згідно з вимогами GMP і ICH
- Організація і впровадження інноваційного технологічного процесу промислового виробництва парентеральних ЛЗ (на прикладі препарату «Торасемід», розчин для ін'єкцій)
- Проведення експериментальних випробувань для доведення результативності та підтвердження надійності та відтворюваності універсальної інтегрованої моделі сумісного виробництва парентеральних ЛЗ згідно з вимогами GMP і ICH

VI Етап ⇨ **Розробка науково-практичних підходів до мінімізації ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ**

- Визначення критичних стадій, факторів і джерел ризику перехресної контамінації на підставі експертного опитування
- Побудова контрольних карт і вимірювання ризиків перехресної контамінації
- Оцінка прийнятності рівня ризику перехресної контамінації за критичними стадіями
- Розробка і впровадження системи заходів для мінімізації і запобігання ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ
- Оцінка потенціалу ризику перехресної контамінації після реалізації запропонованих заходів

Рис. 1. Загальна методика дисертаційного дослідження

У третьому розділі «*Розробка концепції створення сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів на основі аналізу ризиків»* здійснено обґрунтування ризикменеджменту сучасного фармацевтичного виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів на стадіях: науково-дослідних робіт; будівництва та пусконалагоджувальних робіт та регулярного промислового виробництва.

Встановлено, що для підвищення конкурентоспроможності вітчизняних ФП на внутрішньому ринку і збільшення їх присутності на ринках інших країн світу необхідно впроваджувати систему забезпечення якості і організовувати виробництво відповідно до настанов та правил GMP, спрямованих на зменшення ризику виробництва неякісних ЛЗ. Якість повинна «вбудовуватися» в продукт, а система управління проектами – в загальну систему менеджменту якості ФП.

Визначено алгоритми контролінгу критичних точок та ризиків, концепти оцінки та управління ризиками на всіх стадіях промислового впровадження інноваційного проекту організації фармацевтичного виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів у флаконах, ампулах і картриджах.

Розроблено алгоритми здійснення попередньої і формалізованої оцінки ризиків (рис. 2) та контролю за належним виконанням заходів та внесенням змін. Проведено моніторинг фармако-технологічних показників якості фармацевтичних продуктів.

Рис. 2. Алгоритм формалізованої оцінки ризиків

У четвертому розділі «*Обґрунтування і реалізація* інноваційного *проекту фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських засобів»* здійснено обґрунтування розробки й впровадження інноваційного проекту –

універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ІСН, запропоновано концептуальні та методологічні підходи до планування асептичного виробництва. Концепція побудови моделі передбачає багатофункціональність використання технологічного устаткування і технологічних ліній,що забезпечує економічність, технологічну ефективність і належну якість асептичного виробництва, якість і безпеку застосування парентеральних лікарських форм в ампулах, флаконах і картриджах, які є кінцевими фармацевтичними продуктами. Графічну блок-схему опису інноваційного проекту розробки і впровадження універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ІСН наведено на рис. 3.

Модель розкриває структуру та технологічний комплекс, алгоритми технологічних процесів розширеного неперервного асептичного виробництва парентеральних лікарських форм, реалізує менеджмент промислового впровадження інноваційного дизайну технологічних ліній і виробничих приміщень асептичного виробництва. Модель відтворює програмний цикл розширеного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм за участю трьох виробничих ділянок і охоплює всі технологічні стадії та операції промислового виготовлення парентеральних лікарських форм в ампулах, флаконах і картриджах.

Інноваційний проект має такі відмінності та переваги: універсальність (від ідеї до промислового впровадження); багатофункціональність; мульти-номенклатурність (перевагою є можливість застосування для різних груп фармацевтичних препаратів, що при класичних підходах до організації асептичного виробництва потребує окремих виробничих дільниць); гнучкість (можливість мобільного переключення технологічних ліній на збільшення об’єму серій від 10 до 1000 л); забезпечення гарантії якості фармацевтичного продукту; мобільність і швидкість промислового впровадження циклу для парентеральних лікарських форм в ампулах, флаконах і картриджах; економічність і окупність інвестицій за проектом.

Універсальна інтегрована модель циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ІСН забезпечує скорочення часу, раціональний термін циклу, зниження витрат, належну якість фармацевтичного продукту, стерильність, мінімізує ризик перехресної контамінації.

Багатофункціональність, універсальність і ефективність моделі підтверджена фармако-технологічними показниками якості фармацевтичних продуктів – парентеральних лікарських форм в ампулах, флаконах і картриджах на основі результатів експериментальних досліджень.

У ході впровадження універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ІСН здійснено експериментальні випробовування підтвердження її надійності та відтворюваності, визначено технологічні й інженерні системи та операції для оптимізації виробництва ін’єкційних ЛЗ (на прикладі препарату Сінарта для парентерального введення).

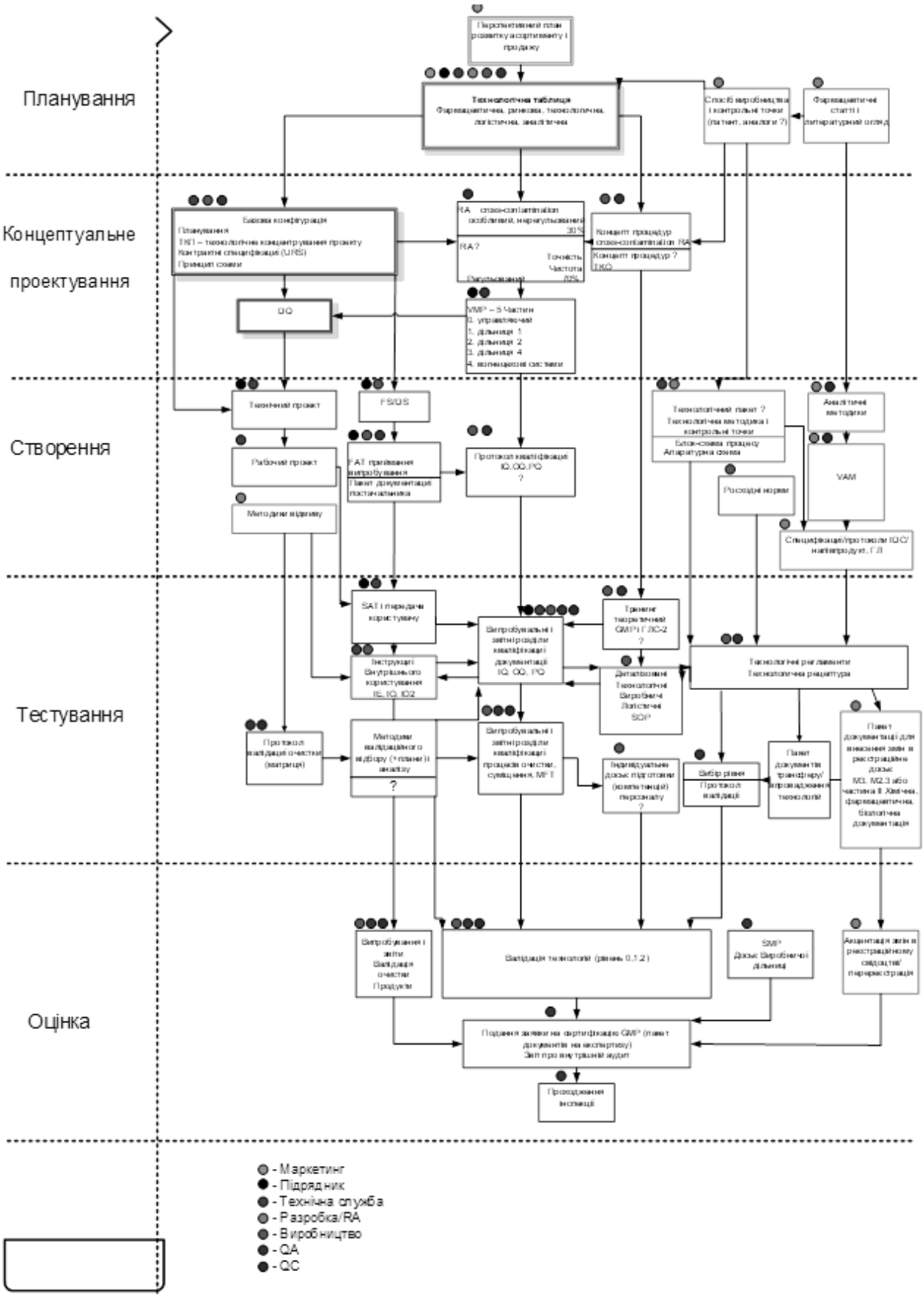

Рис. 3. Блок-схема опису інноваційного проекту «Універсальна інтегрована модель циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ICH»©

Економічна ефективність проекту підтверджена фінансовими результатами, наведеними в таблиці 1.

Таблиця 1

Фінансові результати впровадження інноваційного проекту «Універсальної інтегрованої моделі організації фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів ©»

Фармакоекономічні показники	Фармацевтичне виробництво високотехнологічних парентеральних препаратів в ампулах, флаконах і картриджах (динаміка впродовж 2008–2016рр.)			
Прогнозовані обсяги продаж, тис. грн	***2008 р.***	***2009 р.***	***2010 р.***	***2011 р.***
	164033	235492	276614	333654
	2012 р.	*2013 р.*	*2014 р.*	*2015 р.*
	385654	438135	517170	560681
Вклад на покриття, %	***2008 р.***	***2009 р.***	***2010 р.***	***2011 р.***
	57	56	52	51
	2012 р.	*2013 р.*	*2014 р.*	*2015 р.*
	50	50	48	47
Загальновиробничі витрати, тис. грн.	***2008 р.***	***2009 р.***	***2010 р.***	***2011 р.***
	56576	62551	61311	64349
	2012 р.	*2013 р.*	*2014 р.*	*2015 р.*
	67397	70173	72986	77204
Прибуток у власному розпорядженні, тис. грн.	***2008 р.***	***2009 р.***	***2010 р.***	***2011 р.***
	-	12764	25203	38140
	2012 р.	*2013 р.*	*2014 р.*	*2015 р.*
	48939	58814	74302	79748

Обґрунтовано принципи складання майстер-плану управління технологічним процесом (на прикладі виробництва препаратів Фармасулін суспензія та Фармасулін Н для парентерального введення).

Проведені валідаційні випробовування модельних серій препарату Фармасулін Н, розчин для ін'єкцій, 100 МО/мл у флаконах і картриджах та експериментальні випробування підтвердження надійності та відтворюваності універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ІСН (табл. 2).

Таблиця 2

Метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту інсуліну в препаратах«Фармасулін Н» у флаконах 100 МО/мл і картриджах

Лікарська форма	С,мг	n	$\bar{x}_{,(мг)}$	S^2	S	P	Довірчий інтервал	$\bar{\varepsilon}$, %
Флакон	100	5	100,56	0,23	0,24	95	100,56±0,27	0,28
Картриджах	100	5	100,62	0,26	0,26	95	100,62±0,31	0,31

Як видно з даних таблиці 2, метрологічні характеристики підтверджують якість фармацевтичного продукту, показники якого відповідають всім вимогам МКЯ, та надійність універсальної моделі фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів у флаконах і картриджах.

Ефективність упровадження «Універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів за ІСН»© також підтверджена результатами дослідження стабільності у зберіганні. високотехнологічних препаратів: Фармасулін Н у картриджах і Фармасулін Н у флаконах, виготовлених на ін'єкційній дільниці №1 ПАТ «Фармак».

У процесі експериментального дослідження розроблено й удосконалено технологічний процес промислового виробництва препарату Торасемід 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій, шляхом переведення АФІ Торасемід з нерозчинної у розчинну форму; здійснено відбір та введення до складу лікарської форми допоміжних речовин: солюбілізатора – Поліетиленгліколь 400, компонентів буферної системи, стабілізаторів, регуляторів pH середовища – трометамол та 0,2 М розчин натрію гідроксиду, які позитивно впливають на стабільність препарату, повністю сумісні всі компоненти лікарської форми і не утворюють побічних продуктів, які можуть негативно впливати на ефективність препарату.За результатами проведених експериментальних досліджень обрано матеріал фільтру на основі полівінілдентетрафториду та поліетеросульфону. Підбір методу термічної стерилізації проводили згідно вимог до стерилізації ЛЗ. Науково обґрунтовано інноваційні зміни технологічного процесу приготування препарату Торасемід 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій, обрано асептичні умови виробництва із застосуванням стерильної фільтрації та термічної стерилізації (стабілізації) при температурі 105 °С протягом 15 хв. (табл. 3).

Таблиця 3

Результати експериментального дослідження температурних режимів термічної стерилізації модельної серії препарату Торасемід, розчин для ін’єкцій 5 мг/мл в ампулах

№ серії препарату	Кількісний вміст Торасеміду, мг/мл	Домішки			
		A: не більше 0,1 %	B: не більше 1,2 %	C, %	D, %
Модельна серія МС111207 Торасемід, розчин для ін’єкцій 5 мг/мл	Після термічної стерилізації (110 °С; 20 хв)				
	4,78	0,08	1,9	–	-
	Після термічної стерилізації (105 °С; 30 хв)				
	5,01	–	1,3	–	-
	Після термічної стерилізації (105 °С; 15 хв)				
	5,01	–	0,77	–	-

Розроблено і впроваджено алгоритм моніторингу критичних параметрів технологічного процесу приготування препарату Торасемід, розчин для ін'єкцій 5 мг/мл.

Опрацьовано схеми технологічних процесів, які є складовими підсистемами функціональної частини «Універсальної інтегрованої моделі організації фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів»©, і відтворюють фармацевтичне виробництво, розгорнуте на ін’єкційній ділянці №4 ПАТ «Фармак».

У п’ятому розділі «*Науково-практичні підходи до мінімізації ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів»* з метою виявлення критичних стадій сумісного виробництва парентеральних ЛЗ і оцінки потенціалу ризиків перехресної контамінації за ними було проведене експертне опитування. До експертної оцінки були залучені 57 експертів, в т.ч.: практики, науковці і викладачі вищих навчальних закладів фармацевтичного (медичного) профілю. До критичних стадій ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва

парентеральних ЛЗ більшість експертів віднесли: завантаження діючої речовини (96,36 % експертів), очищення блоку формуляції (89,09 %), зважування діючої речовини (83,64 %) та очищення зважувального інвентарю (78,18 %).

З метою визначення найбільш суттєвих факторів ризику в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ експертам було запропоновано оцінити значущість таких факторів, як:наявність в номенклатурі ЛЗ, крос-контамінація якими обумовлює негативні наслідки для інших ЛЗ (X1); змішування матеріальних потоків (X2); заміна діючих допоміжних речовин, напівпродуктів, готової продукції (X3); неналежний рівень підготовки персоналу (X4); неналежний рівень регламентації процесів і операцій в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ (X5); невідповідність параметрів технологічного процесу умовам сумісного виробництва парентеральних ЛЗ (X6) (рис. 4).

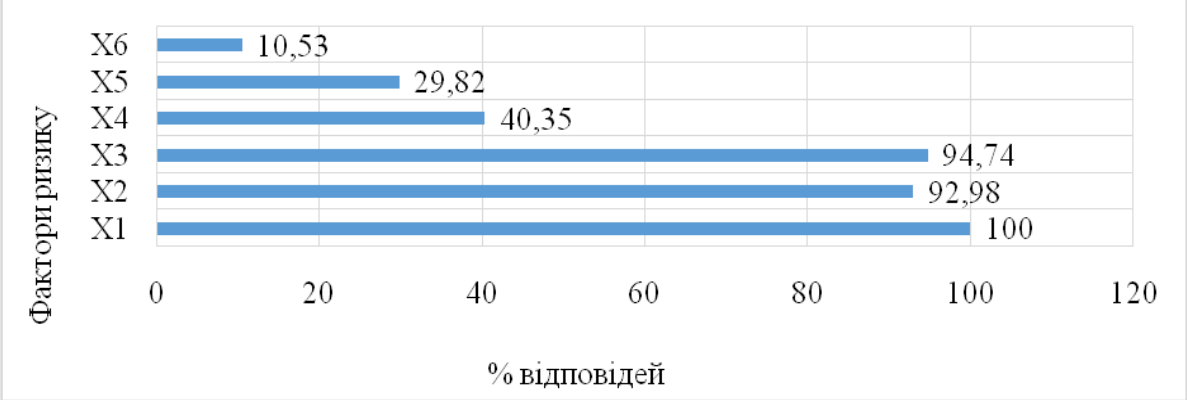

Рис. 4. Результати експертної оцінки значущості факторів ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ

За результатами анкетування, встановлено, що найбільш вагомими факторами ризику, на думку експертів, є: наявність в номенклатурі ЛЗ, крос-контамінація якими обумовлює негативні наслідки для інших ЛЗ (100 %); заміна діючих, допоміжних речовин, напівпродуктів, готової продукції (94,74 %); змішування матеріальних потоків (92,98 %).

За даними досліджень також визначено, що найсуттєвішими джерелами ризиків для перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ є: персонал (98,25 %); матеріал в контакті з продуктом (96,49 %); повітряні потоки (92,98 %); поверхня обладнання (80,70 %).

Виявлені критичні стадії, фактори та джерела виникнення ризику перехресної контамінації дозволили в подальшому визначити контрольні точки для оцінки рівня ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ. Для визначення потенціалу ризику за кожною зі стадій валідації сумісного виробництва були розраховані верхні межі зони потенційного ризику (ВМЗПР):

$$ВМЗПР=MAC-3\delta, \quad (1)$$

де MAC – Maximum Allowable Carryover- міра максимально припустимого переносу (пороговий критерій прийнятності рівня перехресної контамінації),

який для дільниці сумісного виробництва парентеральних ЛЗ встановлений для поверхонь на рівні –1 мкг/м^2, для повітря – 1 мкг/м^3;

δ – середньоквадратичне відхилення фактичного рівня забруднення діючою речовиною від встановленого порогового критерію прийнятності рівня перехресної контамінації.

Потенціал певного виду ризику розрахувався як співвідношення кількості точок у зоні потенційного ризику та загальної кількості точок вимірювання.

З метою визначення значущості рівня ризику забруднення у роботі запропонована така шкала якісної оцінки зон ризику (потенціал ризику, %): 0–10 – мінімальний ризик;10–30 – прийнятний ризик;понад 30 – загрозливий (неприйнятний) ризик.

Потрапляння до зони мінімального ризику свідчить про незначний потенціал ризику забруднення і не потребує впровадження протиризикових заходів. Ризик забруднення у 10–30 % визначає зону прийнятного ризику, проте служить сигналом до необхідності аналізу можливостей проведення превентивних заходів щодо усунення потенційної небезпеки контамінації. У разі потрапляння потенціалу ризику до третьої зони, ризик забруднення визначено як загрозливий (неприйнятний), що потребує термінового запровадження низки відповідних заходів.

За результатами дослідження встановлено, що найменшим потенціалом ризику забруднення повітря (8,3 %) характеризується стадія «Очищення зважувального інвентарю». На інших стадіях потенціал ризику забруднення коливається в діапазоні 12,5–50 %. Визначено, що потенціал ризику забруднення контактуючих поверхонь є нижчим за рівень забруднення повітря, але на трьох стадіях валідації «Зважування діючої речовини», «Виникнення нестандартних ситуацій» і «Очищення зважувального інвентарю» встановлено потенціал ризику забруднення контактуючих поверхонь, відповідно на рівні 14,8 %; 10,7 % і 13,3 %.

Отримані результати дозволили зробити висновок про необхідність розробки системи заходів, спрямованих на зниження потенціалу ризику забруднення діючою речовиною контактуючих поверхонь і повітря чистих приміщень в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ. Впровадження наукових підходів до обґрунтування заходів, спрямованих на мінімізацію ризиків перехресної контамінації, передбачає попередній аналіз причин виникнення ризиків забруднення. З цією метою із залученням експертів були побудовані діаграми причинно-наслідкових зв’язків виникнення ризику забруднення діючою речовиною повітря (рис. 5) і контактуючих поверхонь чистих приміщень в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ. В подальшому на підставі розроблених діаграм була обґрунтована і впроваджена система заходів, спрямованих на запобігання і зниження ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ.

Встановлено, що потенціал ризику забруднення повітря і контактуючих поверхонь після реалізації системи запропонованих заходів є мінімальним.

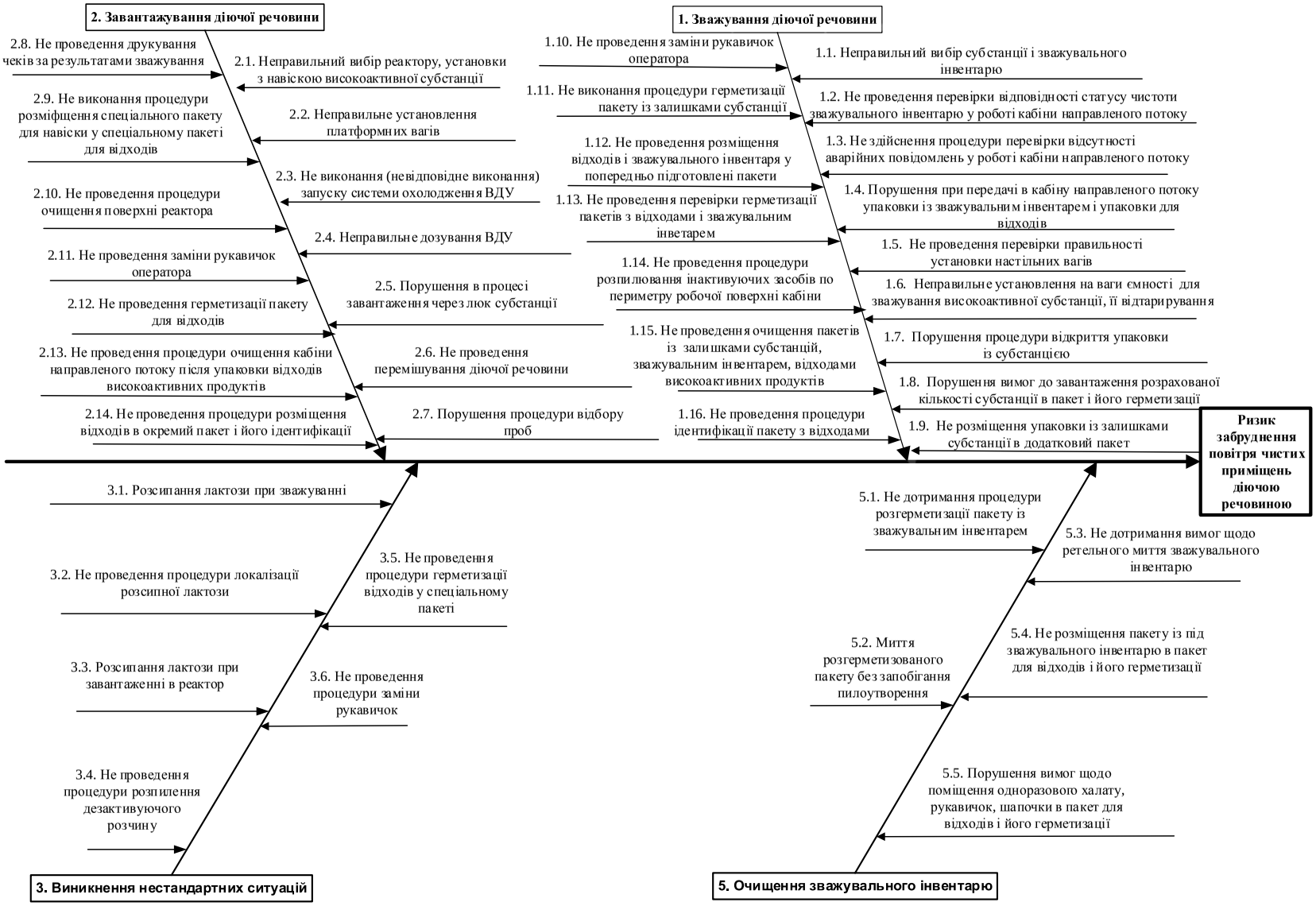

Рис. 5. Діаграма аналізу причин виникнення ризику забруднення діючою речовиною повітря чистих приміщень в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ

ВИСНОВКИ

Дисертація є теоретико-експериментальним дослідженням, що вирішує актуальну проблему розробки науково-методичних підходів до організації сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних ЛЗ в ампулах, флаконах та картриджах у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності та принципами проектного менеджменту, що спрямоване на підвищення його ефективності та забезпечення якості, безпечності і цінової доступності вітчизняних препаратів.

1. На основі здійсненого теоретичного аналізу визначено концептуальні положення проектного менеджменту технологічних процесів виробництва парентеральних лікарських форм згідно із світовим рівнем розвитку промислової фармації. Проаналізовано тенденції створення парентеральних ЛЗ та їх промислового впровадження в умовах сучасного фармацевтичного виробництва. Встановлено, що для ефективного менеджменту фармацевтичної розробки парентеральних лікарських форм необхідно враховувати існуючі концепції побудови та позитивний досвід введення в експлуатацію сучасних проектів промислового виробництва й ефективних моделей фармінжинірингу.

2. Науково обґрунтовано модель проектування якості виробництва парентеральних ЛЗ у флаконах і картриджах в умовах сумісного виробництва згідно з вимогами GMP і рекомендаціями ICH на основі використання принципів проектного менеджменту й оцінки ризиків технологічного процесу. Визначено дизайн, комплекс методів і методик експериментального дослідження. Для ефективного менеджменту фармацевтичної розробки і промислового впровадження парентеральних препаратів у флаконах, ампулах і картриджах використано методологію SALe (Decision Trees for the Selection of Sterilization Methods (CPMP/QWP/054/98).

3. Проведено системний аналіз ризиків асептичного виробництва. Розроблено алгоритми передпроектної і формалізованої оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних ЛЗ, запропоновано алгоритм контролінгу критичних точок та ризиків на всіх стадіях промислового впровадження інноваційного проекту організації фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів у флаконах, ампулах і картриджах у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності та принципами проектного менеджменту.

4. За результатами теоретичного узагальнення й системного аналізу обґрунтовано технологічні аспекти оптимізації промислового виробництва парентеральних ЛЗ на прикладі препарату Сінарта. Визначено принципи складання майстер-плану управління технологічним процесом, розроблено алгоритм валідаційних випробувань процесу асептичного заповнення флаконів і картриджів на прикладі препарату Фармасулін Н. Науково обґрунтовано проект удосконалення промислового виробництва препарату Торасемід 5 мг/мл розчин для ін’єкцій. Згідно з вимогами ICH обрано асептичні умови виробництва із застосуванням стерильної фільтрації та запропоновано алгоритм моніторингу критичних параметрів технологічного процесу препарату.

5. Запропоновано використання методології побудови діаграм Ісікави у фармацевтичній розробці парентеральних лікарських форм, що надає можливість безперервного вдосконалення технологічного процесу отримання фармацевтичного продукту, а також дозволяє реалізувати системний підхід в

управлінні ризиками фармацевтичного виробництва.

6. Розроблено і експериментально підтверджено ефективність впровадження універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів згідно з вимогами ICH.

Запропонована модель розкриває структуру й технологічний комплекс, алгоритми технологічних процесів розширеного неперервного виробництва парентеральних лікарських форм, відтворює програмний цикл розширеного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм і охоплює всі технологічні стадії й операції промислового виготовлення парентеральних лікарських форм у ампулах, флаконах і картриджах, реалізує менеджмент промислового впровадження інноваційного дизайну технологічних ліній і виробничих приміщень.

7. Результатами експериментального дослідження підтверджено переваги впровадження інноваційного проекту: універсальність; багатофункціональність; мультиноменклатурність; забезпечення гарантії якості фармацевтичного продукту; мобільність і швидкість промислового впровадження циклу для парентеральних лікарських форм в ампулах, флаконах і картриджах; економічність і окупність інвестицій за проектом.

8. Обґрунтовані науково-практичні підходи до мінімізації ризиків перехресної контамінації в умовах реалізації інноваційного проекту створення сумісного виробництва парентеральних ЛЗ, досліджені причини виникнення ризиків перехресної контамінації, визначені найсуттєвіші джерела і фактори ризику перехресної контамінації. За результатами проведених досліджень побудовані діаграми причинно-наслідкових зв’язків щодо виникнення ризику забруднення діючою речовиною контактуючих поверхонь і повітря чистих приміщень та запропонована система заходів, спрямованих на запобігання і зниження ризику перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних ЛЗ. Реалізація цих заходів дозволила суттєво знизити пороговий критерій контамінації і потенціал ризику за кожною із стадій валідації.

9. Багатофункціональність, універсальність та ефективність запропонованої універсальної інтегрованої моделі виробництва парентеральних лікарських засобів підтверджена фармако-технологічними показниками якості парентеральних лікарських форм в ампулах, флаконах і картриджах (Сінарта; Фармасулін Н, розчин Торасеміду для ін’єкцій 5мг/мл) на основі результатів експериментальних досліджень і захищена авторським свідоцтвом і патентом на корисну модель.

10. Запропонована універсальна модель організації виробництва парентеральних лікарських засобів на засадах проектного і ризик менеджменту покладена в основу створення нової дільниці парентеральних ЛЗ на ПАТ «Фармак» згідно з вимогами GMPi ICH. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес низки ВНЗ медичного і фармацевтичного профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Goy A. M. The substation for introduction of the innovative technological process for industrial production of parenteral dosage forms by the example of Torasemide solution for injection // News of Pharmacy. 2016. № 1 (85). P. 36–40.

2. Gureyeva S. M., Goy A. M., Kondratova Ju. A., Oksamytna E. H. The biopharmaceutical studies of Valavir film-coated tablets, 0,5g // News of Pharmacy. 2015. № 4. (84). P. 37–40. *(Особистий внесок: обгрунтування можливсті використання поліморфних форм Валацикловіру гідрохлориду для парентеральних препаратів, аналіз та узагальнення даних експериментальних досліджень, написання та оформлення статті).*

3. Гой А. М. Технологічні аспекти оптимізації процесу виробництва препарату СІНАРТА для парентерального введення // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2016. № 1 (39). С. 11–16.

4. Гой А. М., Борщевська Г. Л. Воскобойнікова. Фармакотехнологічні аспекти забезпечення якості асептичного виробництва сучасних високотехнологічних парентеральних препаратів рекомбінантних білків у флаконах і картриджах // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2016. № 3 (47). С. 12–15. (*Особистий внесок: теоретичний аналіз фармако-технологічних аспектів забезпечення якості, системний аналіз досвіду промислового впровадження асептичного виробництва сучасних високотехнологічних парентеральних препаратів рекомбінантних білків у флаконах і картриджах, аналіз та узагальнення експериментальних даних, написання та оформлення статті*).

5. Гой А. М., Воскобойнікова Г. Л., Гапон Н. В. Концептуальні підходи до визначення методології проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм на основі рекомбінантних білків // Фармаком. 2016. № 2. С. 63–70. *(Особистий внесок: обґрунтування концептуальних підходів та визначення методології проектного менеджменту та особливості її застосування, аналіз та узагальнення експериментальних даних, написанная та оформленная статті).*

6. Гой А. М., Посилкіна О. В., Деренська Я. М. Науково-практичні підходи до мінімізації ризиків перехресної контамінації в умовах сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів // Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2017. Т. 3, № 3. С. 49–57. (*Особистий внесок: побудова діаграми аналізу причин виникнення ризику забруднення повітря чистих приміщень діючою речовиною в умовах сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів, розробка програми мінімізації ризиків перехресної контамінації через повітря в умовах ПАТ «Фармак», написання та оформлення статті*).

7. Гой А. М., Посилкіна О. В., Деренська Я. М., Борщевська М. І. Обґрунтування науково-методичних підходів до ідентифікації та оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2017. № 3 (51). С. 25–32. (*Особистий внесок: теоретичний аналіз підходів до виявлення ризиків сумісного виробництва, побудова алгоритму попередньої оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів та алгоритму формалізованої оцінки ризиків перехресної контамінації, написання та оформлення статті*).

Статті у зарубіжних науково-метричних виданнях

8. Goy A., Voskoboynicova G., Gapon N., Kuznets D. Feasilility studies of the desing of pharmaceytical development and industrial indroduction of parenteral preparation on the basis of recombinant proteins // Science Journal “Research rezuit”. 2016. T. 2, № 3. C. 23–27. *(Особистий внесок: маркетингове дослідження ринку на основі рекомбінантних білків та лікарських засобів, що містять рекомбінантні*

білки, проведення експериментальних досліджень, побудова діаграм, аналіз та узагальнення експериментальних даних, написання та оформлення статті).

9. Гой А. М., Воскобойникова Г. Л. Модернизация и рациональный дизайн фармацевтической разработки и промышленного внедрения высокотехнологичных парентеральных препаратов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2016. Вып. 34, № 12 (233). С. 168–173. *(Особистий внесок: аналітичний огляд методології застосування проектного менеджменту в умовах фармацевтичного виробництва, планування дизайну експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення експериментальних даних).*

10. Гой А. М. Научно-методические подходы к разработке и промышленному производству новых высокотехнологичных парентеральных лекарственных средств // Modern Science–Moderní věda. Praha. České Republika, Nemoros, 2015. № 1. С. 159–165.

Патенти

11. Деклараційний патент на корисну модель № 111775 Україна, МПК (2006.01) A61L 2/00. Спосіб одержання стабільного стерильного розчину для парентерального введення / Ф. І. Жебровська, Г. В. Костюк, А. М. Гой. Заявник і патентовласник Публічне акціонерне товариство «Фармак» – U 201604465. Публ. 25.11.2016, Бюл. № 22. *(Особистий внесок: планування та здійснення патентного пошуку, розробка технології обґрунтування стадій технологічного процесу, обробка одержаних результатів, обґрунтування змісту патенту).*

Авторські свідоцтва

12. А. с. 65096 Україна. Схема універсальної інтегрованої моделі організації фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів». № 65096. Дата реєстрації: 29.04.2016 р.

Наукові методичні рекомендації

13. Гой А. М., Посилкіна О. В., Деренська Я. М. Науково-методичні підходи до ідентифікації та оцінки ризиків сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів : наук.-метод. рек. Х. : ФОП Петров, 2017. 29 с. (*Особистий внесок: аналіз нормативно-правової бази управління ризиками сумісного виробництва парентеральних лікарських засобів, розробка алгоритму оцінків ризиків*).

Наукові статті в інших виданнях

14. Гой А. М. Костюк Г. В., Смишко Р. А. Совмещение и выделение производств готовых лекарственных форм. Риски и выгоды // Фармацевтическая отрасль: промышленное обозрение. 2009. № 5 (16). С. 24–27.

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

16. Яцюк Д., Павлык П., Гой А., Алексейчук О. Практический опыт запуска асептического производства в фармацевтической кампании ОАО «Фармак» // Фармацевтическая отрасль: промышленное обозрение. 2012. № 1 (30). С. 28–42.

17. Гой А. М. Тенденции в области фармацевтического производства и технологий в контексте развития украинского фармрынка [Панельная дискуссия] // Фармацевтическая отрасль. 2016. № 6 (59). С. 15–17.

Тези доповідей

18. Гой А. М., Борщевська М. І. Актуальні питання проектного менеджменту промислового впровадження високотехнологічних парентеральних препаратів в ампулах, флаконах і картриджах. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики // Збірн. наук. робіт IV Міжнародної науково-практичної Internet-конференції 24-25 березня 2016 року. Х. : НФаУ, 2016. С. 46–47.

19. Гой А. М., Гуреєва С. М, Воскобойнікова Г. Л. Перспективи фармацевтичної розробки лікарських форм Торасеміду // Матеріали II Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», м. Харків, 2015. Х. : НФаУ, 2015. С. 80–83.

20. Гой А. М., Воскобойнікова Г. Л., Гапон Н. В., Кузнець Д. О.Концепти ефективного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм // Матеріали I науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку», 24-25 березня 2016 р. Х. : НФаУ, 2016. С.188–190.

21. Гурєєва С. М., Гой А. М. Стельмах. Концепція вибору методів аналітичного контролю залишків готових лікарських засобів (ГЛЗ) та застосовуваних миючих засобів (МЗ) // Матеріали III науково-практичної конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів», 1–2 жовтня 2009 р. Тернопіль: ТДМУ «Укрмед книга», 2009. С. 67–68.

Анотація

Гой А. М. Розробка і впровадження універсальної моделі організації виробництва парентеральних лікарських засобів на засадах проектного менеджменту. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 –технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Харківський національний фармацевтичний університет, МОЗ України. – Харків, 2018.

У дисертації здійснено теоретико-експериментальне дослідження проблеми створення сучасного фармацевтичного виробництва ін’єкційних лікарських засобів у ампулах, флаконах та картриджах у відповідності з міжнародними вимогами до фармацевтичної діяльності та принципами проектного менеджменту, за результатами якого сформульовано загальні висновки. Визначено концептуальні положення та проектний менеджмент технологічних процесів фармацевтичного виробництва парентеральний лікарських форм з світового рівня розвитку промислової фармації. Проаналізовано тенденції створення високотехнологічних парентеральних лікарських засобів та їх промислового впровадження в умовах сучасного фармацевтичного виробництва. Встановлено, що для ефективного менеджменту фармацевтичної розробки ін’єкційних лікарських форм необхідно враховувати існуючі концепції побудови та позитивний досвід ефективності введення в експлуатацію сучасних проектів промислового виробництва й ефективних моделей фармінжинірингу з метою модернізації. Науково обґрунтовано проектне моделювання менеджменту промислового виробництва парентеральних лікарських засобів. На основі

здійсненого теоретичного узагальнення й системного аналізу розроблено й впроваджено інноваційний проект «Універсальна інтегрована модель циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів по ICH». Експериментально підтверджено ефективність впровадження універсальної інтегрованої моделі циклу фармацевтичного виробництва парентеральних препаратів по ICH.

Ключові слова: фармацевтичне виробництво, ін'єкційні лікарські засоби, ампули, флакони, картриджі, належна виробнича практика, проектний менеджмент, ризик-менеджмент, фармінжиніринг, універсальна інтегрована модель циклу.

Аннотация

Гой А. М. Разработка и внедрение универсальной модели организации производства парентеральных лекарственных средств на основе проектного менеджмента. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Харьковский национальный фармацевтический университет, МЗ Украины. – Харьков, 2018.

В диссертации осуществлено теоретико-экспериментальное исследование проблемы создания современного фармацевтического производства инъекционных лекарственных средств в ампулах, флаконах и картриджах в соответствии с международными требованиями к фармацевтической деятельности и принципами проектного менеджмента. Определены концептуальные положения и проектный менеджмент технологических процессов фармацевтического производства парентеральных лекарственных форм с мирового уровня развития промышленной фармации. Проанализированы тенденции создания высокотехнологичных парентеральных лекарственных средств и их промышленного внедрения в условиях современного фармацевтического производства. Установлено, что для эффективного менеджмента фармацевтической разработки инъекционных лекарственных форм необходимо учитывать существующие концепции построения и положительный опыт эффективности введения в эксплуатацию современных проектов промышленного производства и эффективных моделей фарминжиниринга с целью модернизации. Научно обосновано проектное моделирование менеджмента промышленного производства парентеральных лекарственных средств. На основе проведенного теоретического обобщения и системного анализа разработан и внедрен инновационный проект «Универсальная интегрированная модель цикла фармацевтического производства парентеральных препаратов по ICH». Экспериментально подтверждена эффективность внедрения универсальной интегрированной модели цикла фармацевтического производства парентеральных препаратов по ICH.

Ключевые слова: фармацевтическое производство, инъекционные лекарственные средства, ампулы, флаконы, картриджи, надлежащая производственная практика, проектный менеджмент, риск-менеджмент, фарминжиниринг, универсальная интегрированная модель.

Summary

Goy A. M. Development and implementation of a universal model of production of parenteral drugs on the principles of project management. – The manuscript.

The thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01 - Drug Technology, pharmacy organization and judicial pharmacy. - Kharkiv National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine. - Kharkiv, 2018.

The thesis presents a theoretical and experimental study on the establishment of modern pharmaceutical production of injection medicines in ampoules, vials and cartridges in accordance with international requirements for pharmaceutical practice and principles of project management, general conclusions were formulated as a result. Were specified conceptual provisions and project management of technological processes in pharmaceutical manufacturing of parenteral dosage forms of world-class industrial pharmacy. The tendencies of high parenteral drugs development and their industrial application in the modern pharmaceutical production were analyzed. It was established that the effective management of pharmaceutical development of injectable dosage forms should take into account the existing concepts of construction and best practice of efficient commission of modern industrial projects and effective models of pharm engineering in order to modernize. Research substantiates project management simulation of industrial production of parenteral drugs. Based on the theoretical generalization and system analysis was developed and implemented an innovative project - a universal integrated model of pharmaceutical production cycle of parenteral drugs according to ICH.

On the basis of conceptual framework and methodological approaches and principles of project management of aseptic production of high parenteral drugs in vials, ampoules and cartridges, was developed and put into industrial production the innovative project "Universal integrated model of pharmaceutical production of parenteral drugs»© related to the field of industrial pharmacy and which discloses structure and technological complex, algorithms of technological processes of continuous aseptic production of parenteral dosage forms, realizes management of commercialization of innovative design of production lines and production facilities of aseptic production. The model reproduces the program cycle advanced pharmaceutical production of parenteral dosage forms involving three manufacturing sites and covers all technological stages of industrial manufacturing operations of injectable dosage forms in ampoules, vials and cartridges. The concept of model construction includes multifunctional use of technological equipment and production lines to ensure the continuity, efficiency, technological efficiency and adequate quality of aseptic production, quality and safety of intravenous dosage forms in ampoules, vials and cartridges, which are the finished products. The model provides time reducing, rational cycle time, costs reducing, proper quality of pharmaceutical product, sterility according to SAL requirements (1: 1 million), prevents the risk of cross contamination. Starting theses for development of innovative project "Universal integrated model of pharmaceutical production of parenteral drugs» © were guidelines GMP (COMMISSION DIRECTIVE 2003/94 / EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human); Guidance Ministry of Healthcare of Ukraine 42-4.0: 2008 Medicines. Good manufacturing practices; ICH Q10. Innovative project has following differences and advantages: universality (from concept to industrial application); versatility; multi nomenclature usage (advantage is the possible application to different groups of pharmaceuticals, while the classical approach to the aseptic production requires separate manufacturing sites); flexibility (the ability to switch cell production

lines to increase the volume of the batch from 10 to 1000 liters); providing quality assurance of pharmaceutical products; mobility and speed of industrial application cycle for parenteral dosage forms in ampoules, vials and cartridges; efficiency and return on investment of the project. Efficiency of innovativeproject is confirmed by pharmacoeconomic parameters of pharmaceutical production. The versatility, flexibility and efficiency of the model are confirmed by pharmaco-technological indicators of the quality of pharmaceutical products - parenteral dosage forms in ampoules, vials and cartridges based on the results of experimental studies.

Experimentally confirmed the efficiency of providing of universal integrated model cycle of pharmaceutical production of parenteral drugs according to ICH.

Keywords: pharmaceutical production, injectable medicines, ampoules, vials, cartridges, Good Manufacturing Practice, project management, risk management, pharm engineering, universal integrated model cycle.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;
ВМЗПР – верхня межа зони припустимого ризику;
ГРХ – газово-рідинна хроматографія;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ЛЗ – лікарський засіб;
ФК – фармацевтична компанія;
ФП – фармацевтичне підприємство;
DQ – Design qualification, оцінка проектної документації у відповідності до GMP;
GMP – Good manufacturing practice, Належна виробнича практика;
FS/QS – Functional specification / Qualification design, функціональна кваліфікація / кваліфікація дизайну;
IQ – Installation qualification кваліфікація устаткування/монтажу;
ISA – international conference of harmonization of technical requirements for registration of Pharmaceuticals for humans, міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини;
OQ – Operational qualification, кваліфікація функціонування;
PQ – Performance qualification, кваліфікація експлуатації;
QA– Quality assurance, забезпечення якості;
QC – Quality control, контроль якості;
IPC – Intermediates product control, відбір і контроль проб напівпродуктів;
MAC – Maximum allowable carry over, міра максимально припустимого переносу;
MFT – Master File Table, головна файлова таблиця;
FAT – Factoru Acceptance Testing, тестування при прийманні на заводі виробника;
SALe – Decision Trus for the selections of sterilization methods;
SAT – Site Acceptance Testing приймання за місцем встановлення устаткування;
VAM – Validation of analytical methods, валідація аналітичних методик;
SMF – Site master file, сайт майстер файлу;
VMP – Validation master plan, валідаційний майстер план;
RA – Risk assessment, оцінка ризиків;
ТКП – Технічна концепція проекту.