

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

УДК 658.51; 658.5.012

С.А.ШКЛЯЄВ, канд. фармацевт. наук, О.О.ЦУРКАН, д-р фармацевт. наук, професор

Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «ІФТ» АМН України

АНАЛІЗ РИЗИКІВ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ВИМОГ ДО ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ МИЙНИХ ЗАСОБІВ НА ПОВЕРХНІ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Ключові слова: аналіз ризиків, FMEA, залишкові кількості мийних засобів

Існування системи забезпечення якості на сучасному фармацевтичному підприємстві неможливе без використання у роботі аналізу ризиків (АР). Додатковим стимулом до впровадження АР у діяльність підприємства є обов'язкове використання Додатка 20 до Настанови [1]. Використання АР при встановленні вимог дозволяє до певної міри усунути вплив «людського фактора» на прийняття рішень. До того раціональний вибір ресурсів та засобів, необхідних для усунування проблеми, дозволяє зменшити витрати, що в кінцевому результаті відображається на собівартості ліків.

Однією з необхідних умов виробництва лікарських засобів є належне очищення виробничого обладнання від попереднього продукту. Для цього використовують дозволені до контакту з фармацевтичним продуктом мийні засоби [2]. Для дезінфекції використовують дезінфекційні засоби. Сучасним підходом є використання комбінованих засобів, що наділені як мийними, так і дезінфекційними властивостями, – дезінфекційні мийні засоби (ДМЗ). Якщо розвивати ідею недопускання наявності залишків попереднього продукту в подальшому, то висновком буде необхідність визначити залишкові кількості мийних засобів на поверхні виробничого обладнання.

Таким чином, метою даного дослідження було встановлення раціонального підходу на підставі АР до нормування залишкових кількостей ДМЗ для подальшої валідації технологічного процесу.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження було фармацевтичне підприємство, яке виробляє таблетки, таблетки, вкриті оболонкою, капсули та порошки на ділянці нестерильних лікарських засобів.

В якості ДМЗ підприємство використовує «Сокрену» та «Брильянт».

Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу ризиків методом FMEA «Аналіз характеру та наслідків дефектів» виключно для ДМЗ наведені в табл. 1. Ймовірний дефект – перенос залишків ДМЗ у наступний препарат. Ранжирування коефіцієнтів S, P і D в шкалах 1-N. Значення кінцевого коефіцієнта ризику наведені в табл. 2.

Т а б л и ц я 1

Аналіз характеру та наслідків дефектів

Небезпека	S – «Група по дії»: (1-5)	Ймовірність	P – «Лікарська форма»: (1-4)	Заходи попередження	D – «Розчинність»	Заходи для виявлення D	RPN
1	2	3	4	5	6	7	8
Невиявлена фармакологічна дія	5 (нетоксичні ДМЗ)	Розмір часток, лікарська форма, принцип технологічного процесу впливають на здатність потрапляння ДМЗ в наступний препарат	2 (найбільш ризикована лікарська форма – таблетки)	Дотримання вимог стандартних операційних процедур очищення	7 (дуже гарно розчинні у воді)	Визначення ДМЗ у промивних водах та на поверхні обладнання методом свабів	70

Т а б л и ц я 2

Ранжирування ступеня ризику за значенням кінцевого коефіцієнта ризику (RPN)

Ступінь ризику	Кінцевий коефіцієнт ризику (RPN)
Неприпустимий ризик (високий ризик)	1–16
Значний ризик (високий ризик)	17–33
Прийнятний ризик (середній ризик)	34–67
Незначний ризик (низький ризик)	68–112

Таким чином, ризик перенесення залишків ДМЗ у наступний препарат становить незначний ризик, але вимоги Настанови [1] вимагають розробити методику визначення залишкових кількостей.

Теоретичне обґрунтування вмісту ДМЗ

Для нормування вмісту мийного засобу в наступному лікарському засобі використовували критерій MACO [3].

У гігієнічних висновках на зазначені мийні засоби вказана їхня токсичність: для «Сокрени» – $LD_{50}=4650$ мг/кг та для «Брильянту» – $LD_{50}>5000$ мг/кг. Із цих значень вибираємо «найгірший» випадок: 4650.

Кількість ДМЗ, яке не матиме впливу на організм, розрахували за формулою:

$$NOEL = \frac{LD_{50} \times AAW}{2000} = \frac{4650 \times 40}{2000} = 93 \text{ мг / кг / доба}, \quad (1)$$

де: LD_{50} – токсичність ДМЗ, мг/кг;

AAW – середня маса тіла пацієнта; у зв'язку з тим, що деякі лікарські засоби призначають дітям, значення дорівнює 40;

2000 – емпірична величина, отримана в дослідженнях.

Наступним кроком був розрахунок максимально допустимої дози ДМЗ, яка може бути безпечно перенесена в наступний препарат (MACO). Цей критерій розраховується для всієї номенклатури підприємства за формулою:

$$MACO = \frac{NOEL \times MBS_{next}}{1000 \times MDD_{next}}, \quad (2)$$

де: $NOEL$ – кількість ДМЗ, яка не матиме впливу на організм, мг;

MBS_{next} – максимальний розмір серії наступного препарату, мг;

MDD_{next} – максимальна добова доза наступного препарату, мг.

Результат використання цієї формули дає результат – мінімальне значення («найгірший» випадок) максимальної кількості ДМЗ становить ≈ 3800 мг для лікарського засобу «Орнідазол», капсули по 500 мг (максимальна добова доза – 2000 мг, маса виробничої серії – 81,9 кг). Таким чином, в об'ємі промивних вод, отриманих при ополіскуванні обладнання, має міститися не більше ніж 3800 мг ДМЗ.

Розрахунок максимальної концентрації ДМЗ (C) в ppm виконується за формулою:

$$C = \frac{3800}{V}, \quad (3)$$

де: V – об'єм промивних вод, отриманих при ополіскуванні обладнання, л.

Отримана величина потрібна для вибору кінцевої аналітичної процедури (методики) визначення залишків ДМЗ.

Обґрунтування методики

Основною діючою речовиною ДМЗ є четвертинні амонійні сполуки (ЧАС). Вони повинні давати реакції, характерні для іона амонію, а саме ті, що використовуються Державною Фармакопеею України [4] для випробування на граничний вміст домішок.

Для ДМЗ «Сокрена»: молекулярна маса ЧАС – дидецилдиметиламонію хлорид – становить 361,5 г/моль та містить 17,99 г/моль амонію-іона, що становить 4,98 %.

Для ДМЗ «Брильянт»: молекулярна маса ЧАС – алкілдиметилбензиламонію хлорид – становить 357,5 г/моль (із середнім складом алкілрадикала вуглеводороду 14,2 атома) та містить 17,99 г/моль амонію-іона, що становить 5,03 %.

Таким чином, у середньому 10 ppm (NH_4^+) еквівалентні 200 ppm ДМЗ.

Методика аналізу

Випробуваний розчин: промивні води.

Еталонний розчин: 0,100 (точна наважка) ДМЗ поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл води, перемішують до розчинення, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують. 10 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують.

Процедура: По 15 мл випробуваного та еталонного розчинів поміщають у дві пробірки з плоским дном, у кожну додають по 0,3 мл розчину калію тетраїодмеркурату лужного Р, пробірки закривають та перемішують. Через 5 хв порівнюють забарвлення отриманих розчинів.

Результат: Інтенсивність жовтого забарвлення випробуваного розчину не має перевищувати інтенсивність забарвлення еталонного розчину (не більше ніж 200 ppm).

Примітка. Для того, щоб рівняння (3) виконувалося, кількість отриманих промивних вод не має перевищувати 19 л. В іншому разі необхідно проводити концентрування або розведення випробуваного розчину. Кількість промивних вод залежить від площі поверхні задіяного виробничого обладнання. При цьому допускають, що залишкова кількість мийних засобів розподілена рівномірно на поверхні.

Висновки

1. На підставі аналізу ризиків методом FMEA «Аналіз характеру та наслідків дефектів» визначено ризик перенесення залишків дезінфекційних мийних засобів у наступний препарат як незначний.

2. Встановлено межу вмісту залишку ДМЗ «Сокрена» та «Брильянт» на поверхні технологічного обладнання.

3. Розроблено методику визначення залишкових кількостей ДМЗ, які містять четвертинні амонійні сполуки.

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010». – К., 2010.

2. Державна санітарно-епідеміологічна служба МОЗ України /Щодо Аналітичного огляду дезінфекційних засобів і антисептиків, дозволених до застосування в Україні / Лист N 04.2/946, 10.06.2003.

3. D.A. LeBlanc /Establishment scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products/ Pharm. Technol. 22 (10), 136-148 (1998).

4. Державна Фармакопея України. 2.4.1. Амонію солі / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001.

Надійшла до редакції 16.05.2011.

С.А.Шкляев, А.А.Цуркан

АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ТРЕБОВАНИЙ К ОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВАМ МОЮЩИХ СРЕДСТВ НА ПОВЕРХНОСТИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ключевые слова: анализ рисков, FMEA, остаточные количества моющих средств

На основании анализа рисков методом FMEA «Анализ характера и последствий дефектов» определен риск переноса остатков дезинфицирующих моющих средств в следующий препарат и установлен предел содержания средств «Сокрена» и «Бриллиант» на поверхности технологического оборудования. Разработана методика определения остаточных количеств дезинфицирующих моющих средств, содержащих четвертичные аммонийные соединения.

S.A.Shklyayev, A.A.Tshurkan

THE RISKS ANALYSIS FOR DEFINITION OF REQUIREMENTS TO RESIDUAL QUANTITIES OF WASHING-UP STUFFS ON THE PROCESS EQUIPMENT SURFACE AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Keywords: the risks analysis, FMEA, residual quantities of washing-up stuffs

S U M M A R Y

On the basis of the risks analysis by method FMEA «A failure modes and effects analysis» is defined risk of carrying over of the residual quantities of disinfectant washing-up stuffs in the next medicine and the limit of “Sokrena” and “Brilliant” on a process equipment surface is established. The procedure of residual quantities definition of the disinfectant washing-up stuffs containing quaternary ammonium compounds is developed.