

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра материаловедения, технологии
и управления качеством

**АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТОВ И ПРОЦЕССОВ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА
КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента магистратуры 3 года обучения
направления 27.04.02 «Управление качеством»,
профиль «Менеджмент качества в инженерной и образовательной
деятельности»
института физики

Панкратова Владислава Алексеевича

Научный руководитель
старший преподаватель

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

П.Г. Харитонова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой
профессор, д.ф. - .м.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

С.Б. Вениг

инициалы, фамилия

Саратов 2021

Введение. Стратегия деятельности рассматриваемой фармацевтической компании с самого начала была направлена на производство лекарственных средств, отвечающих всем требованиям качества, эффективности и безопасности для пациента. Были использованы новые методы, соответствующие правилам надлежащей практики фармацевтического производства, которые внедрялись и совершенствовались на протяжении многих лет по мере развития сектора индустрии. Уже в 1974 г. компания успешно прошла инспекцию Управления по контролю за продуктами и лекарствами США. Для того, чтобы обеспечить соответствие постоянно изменяющимся требованиям GMP и другим стандартам надлежащей практики (GxP), компания усовершенствовала свою систему контроля качества, которая была разработана в рамках интегрированной системы менеджмента (ИСМ). В ИСМ встроены: ISO 9001, Responsible Care (RC), ISO 14001, HACCP, OHSAS 18001, ISO 27001.

Целью выпускной квалификационной работы является анализ дефектов, возникающих при производстве твердых лекарственных форм с помощью статистических методов контроля.

На основе поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Описать современное состояние системы менеджмента качества в рамках интегрированной системы менеджмента.
2. Проанализировать интегрированную систему менеджмента и фармацевтическую систему качества (ФСК), применяемых к выпуску лекарственных средств.
3. Описать применяемые статистические методы контроля качества.
4. Определить виды дефектов, возникающих при производстве твердых лекарственных форм.
5. Применить несколько статистических методов для анализа дефектов.
6. Сформировать рекомендации по улучшению процессов на основе полученных результатов.

Магистерская работа содержит 65 страниц, 14 рисунков и 9 таблиц.

Обзор составлен по 23 информационным источникам.

Во введение рассматривается актуальность работы, устанавливается цель и выдвигаются задачи для достижения поставленной цели.

В первом разделе описаны системы в рамках интегрированной системы менеджмента в фармацевтических организациях.

Второй раздел работы содержит понятие фармацевтической системы качества и этапы ее внедрения в фармацевтических организациях.

В третьем разделе приведена классификация процессов фармацевтической компании и выделены из них наиболее значимые.

В четвертом разделе проведен анализ видов дефектов, возникающих при производстве лекарственных средств, и даны рекомендации по уменьшению риска появления данных дефектов.

Основное содержание работы

В данной работе представлены образцы таблеток принадлежащих обезболивающему препарату «Х» и прошедших все стадии технологического процесса, за исключением финальной стадии расфасовки и упаковки. Продукт является приоритетным в связи с высокой потребностью на рынке и требует минимального наличия дефектов в процессе производства для поддержания высокого качества препарата и минимизации сроков при выпуске на рынок уполномоченным лицом.

Внешний вид таблеток по показателю «Описание» является следующий:

«Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, без риски и фаски».

Качественный продукт не имеет на своей поверхности каких-либо дефектов и соответствует требованиям спецификации.

В нашем случае проводился 100 % визуальный контроль серий на дефектность в рамках непрерывного мониторинга за качеством произведенной продукции.

Объем каждой партии составил 100000 таблеток. Для регистрации данных использовался один из инструментов качества – контрольный листок. По результатам оценки внешнего вида была построена диаграмма Парето для выявления наиболее значимых видов дефектов. На рисунке 1 представлена построенная диаграмма Парето.

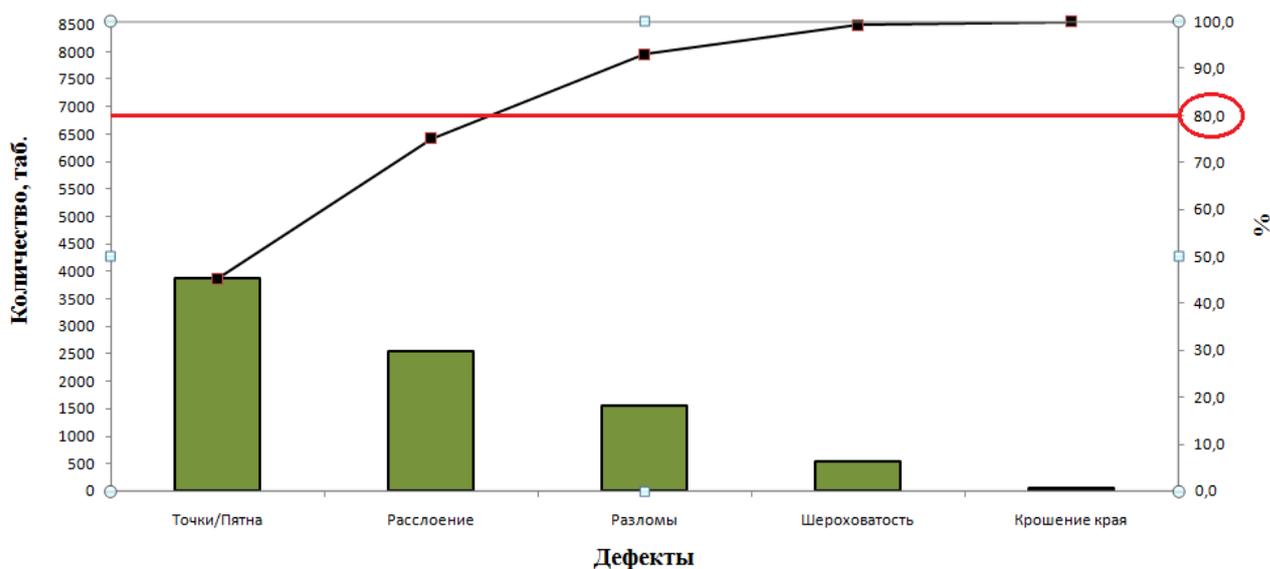


Рисунок 1 – Диаграмма Парето

Существенно важными дефектами являются дефекты: «Точки/Пятна» и «Расслоение», поэтому в соответствии с принципом Парето при устранении этих дефектов количество дефектов уменьшится на 80 %. Кроме того не стоит не брать во внимание дефект «Разломы», так как данный дефект является критическим с точки зрения распределения активного компонента в составе таблетки. Для каждого вида дефекта была построена диаграмма Исикавы с целью определения корневой причины.

После выявления причин образования дефектов были предложены ряд рекомендаций для устранения и уменьшения количества образующихся дефектов.

1. Рекомендации к дефекту «Точки/Пятна»:

- Необходимо разработать план по внедрению обработки перфорированного котла небольшим количеством суспензии с целью создания защитной пленки между металлической поверхностью котла и слоем таблетки.

По результатам обработки дождаться высыхания слоя и после производить загрузку ядер и процесс покрытия.

- Внедрить сита с примерным диаметром $\leq 0,250$ мкм с целью просеивания красителя перед размешиванием его в основе суспензии. Запросить поддержку о внедрении со стороны ответственного технолога из отдела разработки, с целью рекомендации о наличии влияния просеянного красителя на возможность прилегания к поверхности ядра.

- Определить и внедрить точное время/ диапазон времени смешивания красителя с целью минимизировать кусочки красителя на дне и стенках емкости для приготовления красителя.

- По результатам внедренных изменений провести обучение всего рабочего персонала с целью исключить образования дефектов по вине человеческой ошибки.

2. Рекомендации к дефекту «Расслоение»:

- Прописать в процедуру по выполнению теста прочности или процессную процедуру на стадии таблетирования действия персонала о проверке наличия воздушной подушки между дольками ядер и действия в случае обнаружения расслоения на визуальном контроле, выполняющемся каждые 15 минут.

- Выявить тенденцию, при каком количестве мелких фракций процесс идет стабильно с отсутствием дефекта «расслоение». По результатам оценки прописать в технологическую процедуру действия персонала в процессе таблетирования с указанными диапазонами гранулометрического состава.

- Выявить основное рабочее давление с максимальным получением прочности ядер, а так же построение графика о достижении плато с внесением информации в технологическую процедуру для стадии таблетирования.

- Отвалидировать процесс на минимальной скорости 30 000 ядер/час в случае смеси для таблетирования с высоким содержанием мелких фракций (связано с гранулометрическим составом смеси). Наличие минимальной скорости позволит производить ядра с крупным гранулометрическим составом

и минимизировать потери в случае невозможности добиться оптимальных значений массы, высоты и прочности ядер.

- По результатам внедренных изменений провести обучение всего рабочего персонала с целью исключить образования дефектов по вине человеческой ошибки.

3. Рекомендации к дефекту «Разломы»:

- Прописать действия персонала в технологической процедуре в случае обнаружения сколов на таблетках при запуске таблеточного пресса. Снижать скорость таблетирования в случае наличия сколов на таблетках при запуске таблеточного пресса. После снижения скорости выполнять постоянный мониторинг за выходящими ядрами. Если в процессе таблетирования обнаружены ломаные таблетки или сколы, незамедлительно остановить процесс, сделать запись в каком баке обнаружен дефект и вызвать технолога производства для дальнейшего принятия решений.

- Установить целевые значения давления прессования с целью исключения передавливания в процессе таблетирования.

- Пересмотреть условия хранения пресс-инструмента и периодичность его проверки на целостность. Дополнительно, требуется ограничить в рецептах на таблеточных прессах максимальное давление прессования в соответствии с паспортом на пресс-инструмент.

- По результатам внедренных изменений провести обучение всего рабочего персонала с целью исключить образования дефектов по вине человеческой ошибки.

4. Дополнительные рекомендации:

- Снизить на всех фазах в процессе нанесения пленочной оболочки скорость вращения котла. Снижение произвести по результатам согласования с технологом разработки во избежание образования не прокрашенных зон в процессе покрытия.

- Снизить расход суспензии на фазах распыления суспензии во избежание переувлажнения поверхности ядер с целью устранить дефект «Шероховатость».
- Внедрить усиленный контроль AQL в соответствии с ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007.

Заключение. При написании данной работы была рассмотрена ИСМ на фармацевтическом предприятии, дополнительно рассмотрена система ФСК и описаны процессы производственной площадки.

В качестве практической работы выполнен трансфер нового обезболивающего препарата «Х» с применением основных инструментов качества. Основная задача магистерской работы состояла в оценке эффективности применения статистических методов в таком сложном технологическом процессе, как производство твердых лекарственных форм.

По результатам выполненного трансфера было выявлено несколько типов дефектов. Каждый дефект был классифицирован и рассмотрен детально с целью выявления корневой причины.

После определения возможных причин образующих найденные дефекты были предложены рекомендации по их устранению. Каждая рекомендация включала в себя пересмотр и доработку технологических процедур. По результатам обновления выполнено дополнительное производство 6 серий продукта обезболивающего препарата «Х». Все серии соответствуют приемочному числу согласно действующей выборке AQL. Однако, не все введенные рекомендации были подтверждены.