

УДК 615.453.2:004.413.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.95.17.004>

## ОЦЕНКА РИСКОВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ В ДЕТСКИХ ДОЗИРОВКАХ

**С.Г. Абдуллина**, доктор фарм. наук, профессор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, [Svetlana.abdullina@kazangmu.ru](mailto:Svetlana.abdullina@kazangmu.ru)

**Д.О. Кропачева**, аспирант, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, [D.kropacheva@internet.ru](mailto:D.kropacheva@internet.ru)

**С.Н. Егорова**, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, [Svetlana.egorova@kazangmu.ru](mailto:Svetlana.egorova@kazangmu.ru)

Экстемпорально изготовленные лекарственные препараты для детей в лекарственной форме «порошки» позволяют обеспечить индивидуальное дозирование лекарственного вещества в соответствии с массой тела и возрастом ребенка. При отсутствии фармацевтических субстанций специалисты вынуждены использовать готовые пероральные лекарственные формы. В статье представлен качественный и количественный анализ рисков экстемпорального изготовления порошков из фармацевтических субстанций и таблеток в детских дозировках. На основе анализа влияния различных факторов при экстемпоральном изготовлении порошков и для визуализации идентифицированных рисков методом причинно-следственных связей была составлена диаграмма Исикавы. К первичным рискам можно отнести организацию и обеспечение функционирования процесса, оборудование, материалы, персонал, процесс и контроль. Количественная оценка рисков основных этапов производства порошков в условиях аптеки проводилась методом анализа видов и последствий отказов (метод FMECA). Показано, что риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность

обнаружения при изготовлении порошков из субстанции снижается в 1,8 раза. Наличие валидированных методик качественного и количественного анализа снижает риски изготовления порошков из фармацевтических субстанций на 18%.

Ключевые слова: оценка рисков, экстемпорально изготовленные порошки

Актуальной проблемой педиатрии является необходимость индивидуального дозирования лекарственных препаратов (ЛП) пациентам в зависимости от возраста и массы тела ребенка [1]. Для многих сердечно-сосудистых ЛП, противосудорожных, адренолитических средств, диуретиков и других ЛП, указанных в клинических рекомендациях, но не выпускающихся промышленностью в детских лекарственных формах (ЛФ) и уменьшенных дозировках, возникает необходимость экстемпорального изготовления ЛП в требуемой дозе в ЛФ «порошки». В случае если в производственной аптеке отсутствуют необходимые фармацевтические субстанции для обеспечения пациентов детского возраста индивидуальными дозами лекарств в соответствии

с клиническими рекомендациями, фармацевтические специалисты вынуждены использовать для изготовления порошков готовые ЛП в твердых пероральных ЛФ [2], что в настоящее время допускается редакцией ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» от 19.12.2022 (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу 01.09.2023) [3].

Вопросам обеспечения и контроля качества экстемпоральных лекарственных препаратов (ЭЛП) для детей уделяется особое внимание [4]. ЛП для новорожденных и детей до 1 года для обеспечения микробиологической чистоты должны изготавливаться в асептических условиях и подвергаться стерилизации (если позволяют физико-химические свойства ЛП), физическому и полному химическому контролю, а при отсутствии методик химического контроля – изготавливаться под наблюдением провизора-аналитика или провизора – технолога-контролера. ЛФ для детей оформляются специальными этикетками.

**Целью** исследования – анализ рисков, возникающих при экстемпоральном изготовлении и контроле качества порошков в детских дозировках.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – процесс изготовления и контроля качества порошков в уменьшенных, детских дозировках. Качественную оценку рисков экстемпорального изготовления порошков проводили методом причинно-следственных связей [5], количественную – методом анализа видов и последствий отказов (метод FMECA – *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*) [6]. Количественно оценивали следующие факторы: значимость потенциального отказа (дефекта, порока) (*S – от англ. Severity*), вероятность возникновения отказа (*O – от англ. Occurrence*), вероятность обнаружения отказа (*D – от англ. Detection*).

Таблица 1

### КВАЛИМЕТРИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ РИСКОВ

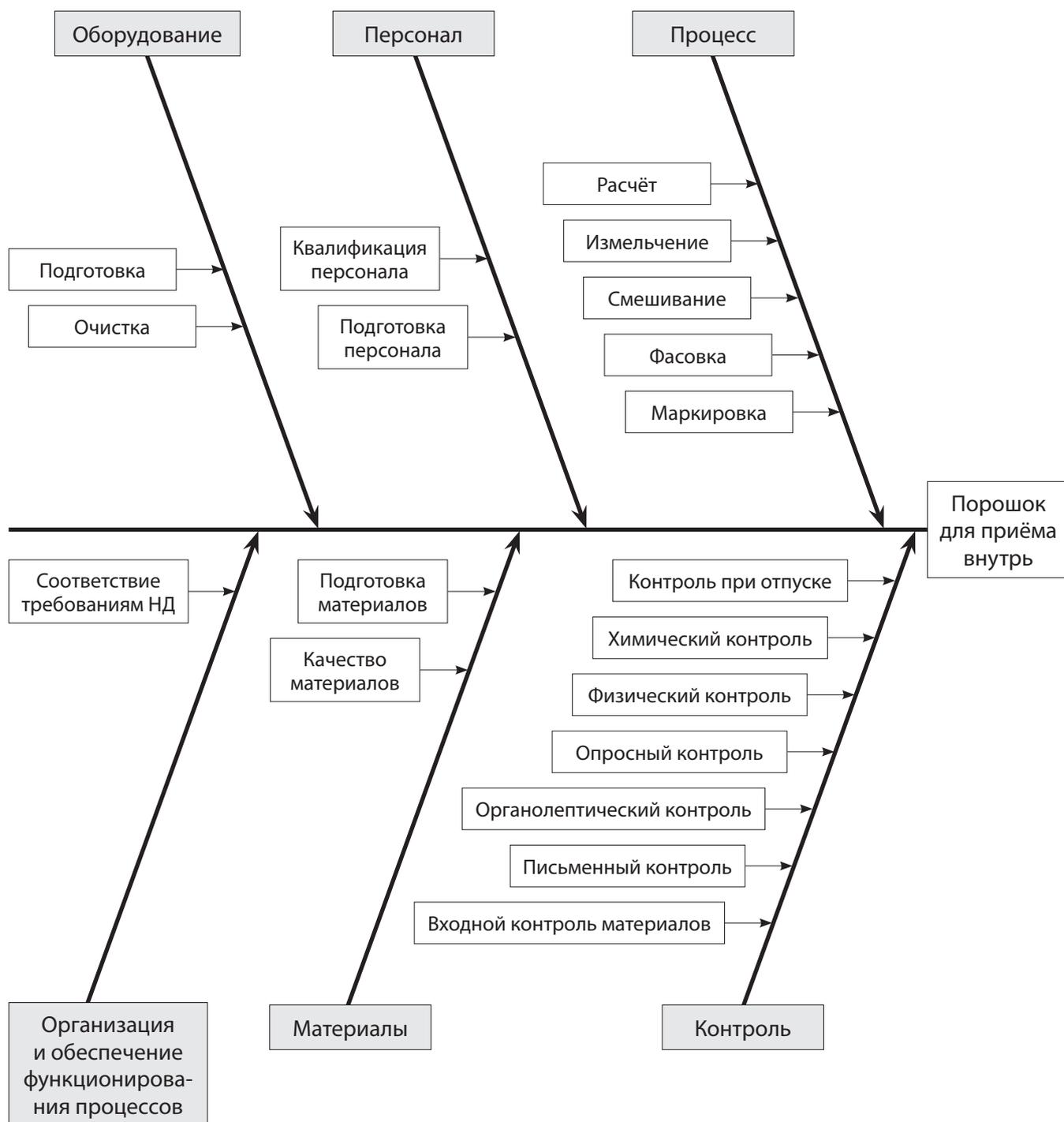
Значимость потенциального отказа S	Вероятность возникновения дефекта O	Вероятность обнаружения дефекта D
1 – очень низкая (почти нет проблем)	1 – очень низкая	1 – почти наверняка дефект будет обнаружен
2 – низкая (проблемы решаются работником)	2 – низкая	2 – очень хорошее обнаружение
3 – не очень серьезная	3 – не очень низкая	3 – хорошее
4 – ниже средней	4 – ниже средней	4 – умеренно хорошее
5 – средняя	5 – средняя	5 – умеренное
6 – выше средней	6 – выше средней	6 – слабое
7 – довольно высокая	7 – близка к высокой	7 – очень слабое
8 – высокая	8 – высокая	8 – плохое
9 – очень высокая	9 – очень высокая	9 – очень плохое
10 – катастрофическая (опасность для людей)	10–100%	10 – почти невозможно обнаружить

Произведение этих трех факторов позволяет определить приоритетное число риска (ПЧР), т. е. количественную оценку отказа с точки зрения его значимости по последствиям, вероятности возникновения и вероятности обнаружения:  $ПЧР = S \times O \times D$ . Оценку рисков проводили по 10-бальной шкале (табл. 1) [7]. Долю

риска (ДР) каждого из факторов рассчитывали по формуле:

$$ПЧР_{\text{фактор a}} / ПЧР \cdot 100\%,$$

где ПЧР – суммарное значение при изготовлении из субстанции или таблеток.



**РИС. 1.** Идентифицированные риски экстенпорального изготовления порошков (диаграмма Исикавы)

Расчет числа респондентов проводился на онлайн-калькуляторе с вероятностью 95%, при генеральной совокупности 56 [8]. Проведено анкетирование 49 сотрудников (30 провизоров, 19 фармацевтов) 15 производственных аптек Республики Татарстан, принимающих участие в изготовлении и внутриаптечном контроле ЭЛП.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе анализа возможных компонентов и факторов при экстенпоральном изготовлении порошков и для визуализации идентифицированных рисков методом причинно-следственных связей была составлена диаграмма Исикавы (рис. 1) [5]. К первичным

Таблица 2

### КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ЗНАЧИМОСТИ И ОБНАРУЖЕНИЯ ОТКАЗОВ (ДЕФЕКТОВ)

Фактор	Возможные риски	Последствия	S	O	D	ПЧР
1. Организация и обеспечение функционирования процесса	1.1. Несовершенство СОП аптеки	Изготовление некачественной продукции	9	2	2	36
	1.2. Несоответствие требованиям санитарного режима помещения	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое). Нанесение вреда здоровью пациента, персонала	9	3	2	54
	1.3. Нерациональная организация рабочего места провизора-технолога	Несоответствие условий изготовления. Изготовление некачественной продукции	9	2	2	36
	1.4. Нерациональная организация рабочего места провизора-аналитика	Изготовление некачественной продукции	9	2	2	36
2. Оборудование	2.1. Использование не поверенного мерного оборудования (весы)	Неправильное отweighивание компонентов продукции, нанесение вреда здоровью пациента	10	2	2	40
	2.2. Неправильно выбранные ступки	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	2.3. Отсутствие методов контроля чистоты аптечного оборудования	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое), нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	2.4. Отсутствие стандартизованных методов обработки аптечной посуды	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое), нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
3. Материалы	3.1. Несоответствие требованиям НД лекарственных и вспомогательных веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	3.2. Неудовлетворительная подготовка лекарственных и вспомогательных веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	1	18

## Продолжение таблицы 2

Фактор	Возможные риски	Последствия	S	O	D	ПЧР
4. Персонал	4.1. Неудовлетворительная санитарная подготовка персонала	Загрязнение продукта (химическое, микробиологическое), нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	4.2. Неквалифицированный персонал (неудовлетворительная подготовка провизора-технолога)	Неправильное ведение процесса и регистрирующих документов, поломка оборудования, увеличение расходов, временных затрат, брак, снижение качества продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	1	18
	4.3. Неквалифицированный персонал (неудовлетворительная подготовка провизора-аналитика)	Неправильное ведение процесса и регистрирующих документов, поломка аналитического оборудования, получение недостоверных данных, увеличение расходов, временных затрат, нанесение вреда здоровью пациента, персонала	9	2	1	18
5. Процесс изготовления порошков из субстанции ЛВ	5.1.1. Неправильный расчет количеств лекарственного и вспомогательного веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.2. Неправильное измельчение/ смешивание компонентов порошка	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.3. Неправильная фасовка, отвешивание при фасовке и выбор упаковочного материала	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.4. Неправильная маркировка ЭЛП (неправильное оформление этикеток, низкое качество печати этикеток)	Ложная маркировка (срок годности, наименование), не указано хранение и применение ЭЛП, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.1.5. Неоднородное распределение фармацевтической субстанции в порошке	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
5. Процесс изготовления порошков из таблеток	5.2.1. Неправильный расчет количеств лекарственного и вспомогательного веществ	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	6	6	324
	5.2.2. Неправильное измельчение/смешивание компонентов порошка	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	6	6	324

Фактор	Возможные риски	Последствия	S	O	D	ПЧР
5. Процесс изготовления порошков из таблеток	5.2.3. Неправильная фасовка, отвешивание при фасовке и выбор упаковочного материала	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	4	4	144
	5.2.4. Неправильная маркировка ЭЛП (неправильное оформление этикеток, низкое качество печати этикеток)	Ложная маркировка (срок годности, наименование), не указано хранение и применение ЭЛП, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	5.2.5. Неоднородное распределение таблеточной массы в порошке	Изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	3	3	81
6. Контроль	6.1.1. Отсутствие методик качественного и количественного анализа	Невозможность подтверждения качества продукции, нанесение вреда здоровью пациента	10	3	3	90
	6.1.2. Использование невалидированных методик качественного анализа при отсутствии методик количественного анализа	Снижение качества проведенного анализа. Получение недостоверных данных. Поломка аналитического оборудования. Увеличение расходов, временных затрат. Нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	6.1.3. Использование невалидированных методик качественного и количественного анализа	Получение недостоверных данных. Поломка аналитического оборудования. Увеличение расходов, временных затрат. Нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	6.2. Неудовлетворительный письменный контроль / опросный контроль / физический контроль	Неправильно оформленный паспорт письменного контроля, несоответствие нормам допустимых отклонений, изготовление некачественной продукции, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36
	6.3. Отсутствие современного оборудования в аптеке для контроля качества ЭЛП	Снижение качества проведенного анализа. Получение недостоверных данных. Поломка аналитического оборудования. Увеличение расходов, временных затрат. Нанесение вреда здоровью пациента	9	3	2	54
	6.4. Неудовлетворительный контроль при отпуске ЭЛП	Не проверены наименование, хранение и применение, срок годности ЭЛП, нанесение вреда здоровью пациента	9	2	2	36

рискам экстремального изготовления порошков можно отнести организацию и обеспечение функционирования процесса, оборудование, материалы, персонал, процесс, контроль, из которых вытекают вторичные факторы, влияющие на процесс изготовления порошков в условиях аптеки.

Организация процесса изготовления порошков в аптеке регламентируется стандартными операционными процедурами (СОП) в соответствии с нормативной документацией (НД), что позволяет производственному отделу аптеки функционировать с соблюдением санитарных требований и способствует рациональной организации рабочего места провизоров – технолога и аналитика. Используемое при изготовлении порошков мерное оборудование (весы) необходимо проверять в надлежащие сроки, размер ступок должен соответствовать количеству измельчаемых ингредиентов, при этом необходимо следить за чистотой аптечного оборудования и правильно обрабатывать аптечную посуду. Лекарственные и вспомогательные вещества

(материалы) должны соответствовать требованиям НД. Персонал производственной аптеки обязан соблюдать требования личной гигиены и иметь соответствующую квалификацию. При изготовлении порошков, особенно из таблеток, необходимо правильно рассчитать массу лекарственного вещества, т. к. в таблетках, помимо действующего вещества, присутствуют и вспомогательные компоненты. Соблюдение технологического процесса (измельчение, смешивание, фасовка и выбор упаковочного материала, который должен соответствовать физико-химическим свойствам ингредиентов, маркировка) обеспечит качество изготовленных порошков. Все детские ЭЛП должны подвергаться полному химическому контролю, для чего необходимо наличие валидированных методик качественного и количественного анализа, а также проведение других видов контроля [4].

Количественная оценка рисков основных этапов производства порошков в условиях аптеки (табл. 2) позволяет спрогнозировать возможные последствия и оценить вероят-

Таблица 3

### ПРИОРИТЕТНОЕ ЧИСЛО РИСКА И ДОЛЯ РИСКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИЗГОТОВЛЕНИЕ ПОРОШКОВ

Фактор	Изготовление порошков из субстанции		Изготовление порошков из таблеток	
	ПЧР	ДР (%)	ПЧР	ДР (%)
1. Организация и обеспечение функционирования процесса	ПЧР <sub>1</sub> =162	18	ПЧР <sub>1</sub> =162	10
2. Оборудование	ПЧР <sub>2</sub> =148	16	ПЧР <sub>2</sub> =148	9
3. Материалы	ПЧР <sub>3</sub> =54	6	ПЧР <sub>3</sub> =54	3
4. Персонал	ПЧР <sub>4</sub> =72	8	ПЧР <sub>4</sub> =72	4
5. Процесс	ПЧР <sub>5.1</sub> =180	20	ПЧР <sub>5.2</sub> =909	56
6. Контроль	ПЧР <sub>6</sub> =288	32	ПЧР <sub>6</sub> =288	18
	ПЧР <sub>6.1.1-6.1.3</sub> =162	18	ПЧР <sub>6.1.1-6.1.3</sub> =162	10
Итого	ПЧР <sub>суб</sub> =904	100	ПЧР <sub>табл</sub> =1633	100

ность возникновения отказа (дефекта), значимость отказа (дефекта) и вероятность его обнаружения.

Рассчитанные значения приоритетного числа риска изготовления порошков из субстанции и таблеток, а также доля риска каждого фактора, влияющего на изготовление порошков, приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, рассчитанное общее суммарное значение ПЧР для всех факторов составило 1633 при изготовлении порошков из таблеток и 904 при изготовлении порошков из субстанции, т. е. риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность обнаружения при изготовлении порошков из таблеток в 1,8 раза превышает риск возникновения дефекта (отказа) при изготовлении порошков из субстанции. Наибольшая доля риска возникновения отказа (дефекта) при изготовлении порошков из субстанции приходится на контроль (32%), где доля риска отсутствия валидированных методик качественного и количественного анализа составляет 18%. Наименьшую долю риска вносят материалы (6%) и персонал (8%). Снижение риска получения некачественной продукции возможно при использовании в процессе изготовления порошков фармацевтических субстанций и наличие валидированных методик их качественного и количественного анализа.

## ВЫВОДЫ

1. Процесс изготовления порошков подвержен влиянию различных факторов риска, которые могут привести к изготовлению некачественной продукции.

2. Изготовление порошков из фармацевтических субстанций снижает риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность обнаружения в 1,8 раза.

3. Наличие валидированных методик качественного и количественного анализа компо-

нентов порошка снижает риск возникновения отказа (дефекта), его значимость и вероятность обнаружения на 18% при изготовлении порошков из фармацевтических субстанций.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В. и др. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – №4. – С. 220–228.
2. Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Краснюк (мл.) И.И. и др. Использование готовых лекарственных препаратов при экстренном изготовлении порошков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №1(18). – С. 82–85.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ. Статья 5б. Изготовление и отпуск лекарственных препаратов. [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_103587/9da03ed409aa14e987daecb8255741b5f16d43ae/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103587/9da03ed409aa14e987daecb8255741b5f16d43ae/) (дата обращения 18.05.2023).
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
5. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска. Утвержден приказом Росстандарта от 01.12.2011 №680-ст.

6. ГОСТ Р 51901.12-2007 (МЭК 60812:2006) Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов. Утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2007 г. №572-ст.
7. Пономарев С.В., Соседов Г.А., Мищенко Е.С. и др. Управление качеством процессов и продукции. Кн. 2: Инструменты и методы менеджмента качества процессов в производственной, коммерческой и образовательной сферах: учебное пособие / Под ред. С.В. Пономарева. – Тамбов: Изд-во ФГБОУ ВПО «ТГТУ». – 2012. – 212 с.
8. Онлайн калькулятор <https://allcalc.ru/node/100> (дата обращения 18.05.2023).

---

---

## RISK ASSESSMENT OF EXTEMPORAL MANUFACTURE AND QUALITY CONTROL OF POWDERS IN CHILDREN'S DOSAGES

**S.G. Abdullina, D.O. Kropacheva, S.N. Egorova**

*Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

*Extemporally manufactured medicines for children in the dosage form of "powders" allow for individual dosing of the medicinal substance by the body weight and age of the child. In the absence of pharmaceutical substances, specialists are forced to use ready-made oral dosage forms. The article presents a qualitative and quantitative analysis of the risks of the extemporal manufacture of powders from pharmaceutical substances and tablets in children's dosages. Based on the analysis of the influence of various factors in the extreme manufacture of powders and to visualize the identified risks by the method of cause-and-effect relationships, an Ishikawa diagram was compiled. Primary risks include the organization and operation of the process, equipment, materials, personnel, process and control. Quantitative risk assessment of the main stages of powder production in a pharmacy was carried out by Failure Mode, Effects and Criticality Analysis method (FMECA method). It is shown that the risk of failure (defect), its significance and the probability of detection in the manufacture of powders from the substance is reduced by 1.8 times. The availability of validated methods of qualitative and quantitative analysis reduces the risks of manufacturing powders from pharmaceutical substances by 18%.*

**Keywords:** risk assessment, extemporally manufactured powders