

УДК 658.562.6.012

В. О. ЛЕБЕДИНЕЦЬ, С. М. КОВАЛЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ОЦІНЮВАННЯ, АНАЛІЗУВАННЯ ТА УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЯКОСТІ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

У статті доведена актуальність питання організації управління ризиками для якості на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Розглянуті основні нормативні вимоги щодо управління ризиками у фармацевтичній промисловості. Запропоновані етапи ідентифікації, оцінювання, аналізування й контролю ризиків. Висловлені пропозиції щодо розрахунку числових мір ризику. Надані рекомендації щодо вжиття запобіжних заходів за результатами аналізу ризиків. Запропоновані підходи до інтеграції управління ризиками у систему управління якістю фармацевтичного підприємства.

Ключові слова: система управління якістю; фармацевтичне підприємство; GMP; ICH Q9; управління ризиками для якості

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У фармацевтичній сфері поняття ризику та дій, з ним пов'язаних, увійшло до обігу достатньо давно, як і в низці інших галузей, продукція яких може критичним чином впливати на життя й здоров'я людини. Однак до останніх років всі роботи, пов'язані з ідентифікацією, оцінкою та керуванням ризиками на фармацевтичних підприємствах (ФП), стосувались, в основному, таких аспектів, як охорона праці та екологія. Ризики для якості продукції зазвичай не були об'єктом науково обґрунтованого вивчення, адже цього не вимагала чинна нормативно-правова база [6, 7].

Ризик для якості, який, безумовно, існує на протязі всього життєвого циклу будь-якої продукції — від її розробки й виробництва до реалізації та безпосереднього застосування — відносно фармацевтичної продукції набуває критичного значення, адже трансформується у ризик для життя і здоров'я пацієнтів. Саме тому чинні Ліцензійні умови провадження господарської діяльності в сфері обігу лікарських засобів (ЛЗ) зобов'язують здійснювати виробництво продукції таким чином, щоб забезпечити відповідність ЛЗ їх призначенню, вимогам аналітичної, нормативної та нормативно-технічної документації, реєстраційного досьє або специфікацій, затверджених МОЗ, та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою без-

пекою, якістю чи ефективністю ЛЗ. Для цього повинна бути створена, повністю документована і правильно функціонувати ефективна фармацевтична система забезпечення якості, яка вимагає участі керівництва та персоналу різних підрозділів ліцензіата [8].

Сучасні нормативи GMP досить однозначно вимагають здійснення постійного управління ризиками для якості фармацевтичної продукції як діяльності, що гармонійно інтегрована у загальну систему управління якістю підприємства. Так, у Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» зазначається, що функціонуюча на ФП система забезпечення якості має включати належну виробничу практику, контроль якості та управління ризиком для якості [9]. Новий обов'язковий додаток 20 до цієї Настанови передбачає, що управління ризиком для якості на ФП має бути системним процесом для загальної оцінки, контролю, передачі інформації, а також огляду ризиків для якості ЛЗ. Метою управління ризиком для якості вважається одержання гарантій, що оцінювання ризику базується на наукових знаннях, досвіді щодо процесу та, врешті-решт, пов'язана із захистом пацієнта. При цьому рівень зусиль, формалізму та документування процесу управління ризиком для якості має відповідати рівню самого ризику. Додаток 20 до Настанови з GMP відповідає документу ICH Q9 [3] — першому документу такого рівня, що оговорює питання управління ризи-

© В.О. Лебединець, С.М. Коваленко, 2011

ком для якості у фармацевтичній галузі. Він надає керівні вказівки щодо системного підходу до управління ризиком для якості, що полегшує виконання принципів та правил GMP. Додаток 20 містить принципи, які слід застосовувати, а також можливі альтернативи щодо процесів, методів та інструментів, які можуть бути використаними при застосуванні офіційного підходу до управління ризиком [9].

Управління ризиком поступово стає обов'язковою діяльністю в межах систем управління якістю (СУЯ) організацій самих різних галузей. На думку деяких фахівців, на основі оцінювання ризиків для якості мають складатись програми навчання персоналу, плануватись внутрішні аудити, формуватись плани запобіжних дій, розробляти валідаційні плани тощо.

На міжнародному рівні останніми роками з'явилися стандарти, що містять основні положення стосовно підходів, методів та засобів ідентифікації, оцінювання, аналізування та управління ризиками для якості [1, 2, 4, 5]. Все більше висловлюються думки про те, що вимоги стосовно управління ризиками мають знайти місце і в міжнародних стандартах ISO серії 9000 [6, 10].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Загальні рекомендації щодо здійснення робіт стосовно управління ризиками для якості взагалі і у фармацевтичній сфері зокрема наведені у ряді нормативних документів та методичних матеріалів [1, 2, 3, 5, 8, 9]. Прикладні аспекти даної проблематики досліджуються, в основному, іноземними авторами (Bernd Boedecker, Ian R. Thrussell, Jürgen Mähltz, Markus-Peter Mueller, Paul Sexton, Satoko Kawasaki тощо) і деякими українськими науковцями (С.М. Кашуцьким, Ю.В. Підпружниковим, С.В. Суром, О.А. Шестопап, В.В. Тихоненком ті ін.). Ті чи інші напрацювання щодо управління ризиками мають провідні фармацевтичні підприємства України (ВАТ «Інтерхім», ЗАТ «НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод», ВАТ «Фармак», корпорація «Артеріум», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ТОВ «ФК «Здоров'я» та деякі інші), однак ці розробки носять локальний характер і майже не публікуються у фахових виданнях, а відтак не доступні широкій масі зацікавлених фахівців.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Проблема регламентації діяльності з управління ризиками для якості на вітчизняних ФП є на сьогодні однією з найактуальніших. З од-

ного боку, це пов'язано з появою згаданих вище нормативних вимог, а з іншого — з відсутністю сталої практики ідентифікації ризиків для якості продукції в межах процесів виробництва ЛЗ, їх систематичного оцінювання, аналізу причинно-наслідкових зв'язків з метою вжиття запобіжних заходів тощо. Ті підходи, які сьогодні застосовуються на українських виробничих підприємствах, часто носять формальний характер, або ж потребують кардинального доопрацювання для досягнення стану, коли діяльність з управління ризиками реально даватиме користь підприємству.

Можна констатувати, що на даний момент інтерес фахівців-практиків зосереджений, в основному, на організації діяльності з управління ризиками для якості, її регламентації та документуванні. Однак на багатьох ФП не вирішеними залишаються навіть проблеми встановлення стандартних підходів до ідентифікації ризиків, процедур їх оцінювання й аналізування, без яких неможливо говорити не тільки про управління, а й про контроль ризиків. Ще одним складним аспектом залишається інтеграція діяльності з управління ризиками у діючу систему забезпечення/управління якістю підприємства.

Таким чином, проблема регламентації діяльності з управління ризиками для якості в межах СУЯ ФП є такою, що потребує глибокого дослідження і розробки науково обґрунтованих підходів до її розв'язання.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Виходячи з визначеної вище актуальності оговореного питання, нашою метою стало вивчення вимог нормативної бази щодо управління ризиками для якості продукції, що виробляється на ФП, визначення оптимальних підходів до регламентації діяльності з управління ризиками в межах СУЯ, а також розробка прикладних пропозицій щодо здійснення ідентифікації, оцінювання й управління ризиками в межах СУЯ ФП.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для впровадження концепції управління ризиками для якості у діяльність підприємства в першу чергу, необхідно встановити базові основи (включаючи термінологію і загальні принципи) та політику з цього питання. Вкрай важливо, щоб весь персонал, задіяний у виробництві і контролі якості ЛЗ, чітко уявляв собі, що всі виконувані операції в межах всіх процесів СУЯ мають той чи інший вплив на якість кінцевої продукції. Одним з проблемних аспектів на ета-

пі забезпечення обізнаності персоналу з основами управління ризиками є усвідомлення меж між ризиками різної природи і направленості, адже подекуди спостерігається плутанина, обумовлена підміною понять. Так, на наш погляд, перш за все слід однозначно встановити зворотну структуру причинно-наслідкових зв'язків: від шкоди для якості продукту, що може бути заподіяна протягом усього процесу виробництва (наслідки) до небажаних подій, що цю шкоду обумовлюють (причини). При цьому, йдучи «від зворотного», раціонально відштовхуватись саме від можливих негативних наслідків, тобто від наслідків реалізації ризику. Ці наслідки, як правило, відомі для кожного процесу й операції, тому їх ідентифікація не представляє проблеми. Наприклад, беручи для аналізу технологічний процес виробництва твердих лікарських форм у вигляді таблеток, слід оглянути послідовність всіх передбачених регламентом операцій, пов'язаних із матеріальними перетвореннями, результатами яких буде продукт різного ступеня готовності — від суміші компонентів (таблетмаси), до готової лікарської форми (упакованого і промаркованого продукту). Результат кожної операції з певною ймовірністю, відмінною від нуля, може не відповідати встановленим до напівпродукту і готової продукції вимогам (наприклад, вимогам внутрішніх специфікацій, методик контролю якості проміжних продуктів, нормативної аналітичної документації, фармакопеї тощо). Відтак, першою задачею є встановлення й реєстрація всіх можливих невідповідностей показників якості об'єкту технологічних перетворень на «шляху» виробничого процесу. Наприклад, при виробництві ЛЗ у вигляді таблеток на тих чи інших стадіях технологічного процесу можуть спостерігатися випадки невідповідності показників якості (однорідність вмісту, час розпадання, стійкість до роздавлювання, однорідність маси таблеток, розчинення, мікробіологічна чистота тощо) встановленим нормам. Вихід значень показників якості продукту за допустимі межі є реалізацією відповідного ризику. Відтак, ризик появи кожної з таких невідповідностей і буде ризиком для якості, адже реалізація будь-якого з них (чи кількох одночасно) означатиме втрату якості напівпродукту чи готової продукції. Ідентифікація ризиків таким способом дає можливість зосередитись виключно на ризиках для якості продукції і не зачіпати інші ризики (для персоналу, навколишнього середовища тощо).

Наступним етапом є оцінювання ідентифікованих ризиків за допомогою прийнятих на підприємстві інструментів та методів. За визначен-

ням додатку 20 Настанови з GMP, результатом загального оцінювання ризику є або кількісна оцінка ризику або якісний опис діапазону ризику. Якщо ризик виражений кількісно, використовують числову ймовірність. Як альтернатива, ризик може бути виражений з використанням якісних ознак, таких як «високий», «середній» або «низький», які мають бути визначені настільки детально, наскільки це можливо. Іноді використовують «шкалу» ризиків для подальшого визначення ознак при ранжируванні ризиків [9].

Оцінювання ризиків необхідне для того, щоб виявити найбільш критичні з них і розробити відповідні запобіжні заходи для їх зменшення до прийняттого рівня. З цієї точки зору нам представляється більш корисним застосовувати кількісну шкалу оцінювання. Числовою мірою ризику (P) можна прийняти результат множення вірогідності прояву ризику (V_n) на тяжкість наслідків (T_n):

$$P = V_n \cdot T_n$$

Іноді до цієї формули додають такий множник, як вірогідність виявлення прояви ризику до настання небажаного наслідку; тоді говорять про підрахунок пріоритетного числа ризику (ПЧР). Однак, на наш погляд, використання третього множника пов'язане із труднощами його числового визначення і значним зростанням суб'єктивності одержуваного результату.

Множники V_n та T_n у наведеній вище формулі зазвичай можуть приймати значення від 1 до 10, хоча ця шкала може бути змінена організацією на будь-яку іншу. Більш того, кожен з множників може приймати значення у різних діапазонах. Втім, на нашу думку, найбільш раціонально все ж таки застосовувати однакові діапазони, причому (для полегшення встановлення оцінок) коротші, ніж 1...10. Наприклад, вірогідності прояву ризику V_n і тяжкість наслідків T_n можна оцінювати за однаковою шкалою (1...5), яка інтуїтивно зрозуміла і зручна у застосуванні. Використовуючи таку шкалу, загальну оцінку ризику кожної з можливих невідповідностей розраховують як результат множення числових оцінок вірогідності прояву ризиків і тяжкості їх наслідків, де мінімальне значення буде $1 \cdot 1 = 1$, а максимальне $5 \cdot 5 = 25$. Для зручності можна використовувати матрицю числових значень ризиків, побудовану за 5-бальними шкалами (рис. 1). Кількість таких оцінок для кожної стадії чи операції зазвичай буде дорівнювати числу встановлених можливих невідповідностей. Іноді одержані оцінки ($P_1 \dots P_n$) підсумовують, розраховуючи загальний ризик окремої операції (ста-

Вірогідність реалізації ризику	5	5	10	15	20	25
	4	4	8	12	16	20
	3	3	6	9	12	15
	2	2	4	6	8	10
	1	1	2	3	4	5
		1	2	3	4	5
		Тяжкість наслідків				

Рис. 1. Матриця числових оцінок ризиків

дії). Це може мати сенс, якщо після ідентифікації й оцінки ризиків проводять порівняльний аналіз всіх стадій процесу з метою виявлення найбільш критичних.

Граничний рівень числової оцінки ризику, понад який слід вважати ризик неприйнятно високим, визначають емпіричним шляхом. На наш погляд, для цього можна успішно застосовувати принцип Парето, відокремлюючи серед всіх ідентифікованих 20% найбільш значимих ризиків, зменшення яких має стати пріоритетною задачею. Решту 80% ризиків слід проаналізувати після вжиття первинних запобіжних дій в межах кожного досліджуваного процесу. При цьому слід брати до уваги, що пріоритетними в межах окремих процесів можуть бути ризики з різним числовим значенням.

Окремою проблемою є власне надання множникам V_n та T_n числового значення. Очевидно, що такі оцінки одержують експертним шляхом — їх виставляє на свій розсуд кожен член команди експертів. Відтак, першорядне значення для всіх описаних вище заходів має підбір експертів та чітка організація їх роботи. Слід приділити особливу увагу формуванню команди експертів. До її складу повинні бути включені досвідчені фахівці, що спеціалізуються на діяльності, ризики в межах якої будуть оцінюватись. Крім того, до складу групи слід включити представника відділу управління якістю для забезпечення чіткого виконання всіх етапів відповідного алгоритму дій. Кількість експертів необхідно встановити, виходячи із складності процесу і досвідченості фахівців. Як правило, їх має бути не менше двох.

Після переведення ідентифікованих ризиків у числові оцінки слід виконувати наступний

етап — аналіз причинно-наслідкових зв'язків (від появи невідповідностей — до причин їх виникнення, тобто до причин реалізації ризиків) з метою вжиття запобіжних дій (ЗД) та зменшення ризиків. Результати оцінювання й аналізування ризиків мають стати основним джерелом вхідної інформації для розробки і вжиття ЗД, які, у свою чергу, повинні реалізовуватись на постійній основі [3].

Для виявлення можливих причин появи невідповідностей показників якості продукції можна застосовувати різні методи і підходи [3, 9]. На думку авторів, одним з найбільш простих і результативних методів є діаграма Ісікави (рис. 2), яка дозволяє наочно відображати основні причини можливих негативних наслідків для якості, згруповані за спорідненими факторами. Всі можливі причини за допомогою діаграми розподіляються на основні та другорядні, причому рівнів може бути й більше двох. Бажано, щоб причини визначала та ж експертна група, яка давала оцінки ризикам в межах відповідного процесу. Після ідентифікації можливих причин невідповідностей матеріали передаються на розробку ЗД, які мають вжити, якщо буде визнано, що такі дії адекватні виявленому ризику. На ФП, де управління ЗД виділено як окремий процес СУЯ, такі матеріали будуть входом у цей процес. Якщо такого процесу не визначено, ЗД повинні реалізовуватись в межах кожного процесу СУЯ, як передбачено етапом Act циклу PDCA.

Взагалі, інтегрування діяльності з управління ризиками до діючої на підприємстві СУЯ є важливим питанням для вітчизняних ФП. Деякі підприємства для цього виділяють окремий процес СУЯ (типу «Управління ризиками»), описують його відповідною процедурою, призначають керівника процесу та вживають інші заходи, традиційні при формуванні процесної моделі СУЯ. Втім, у більшості випадків така практика не може бути визнана обґрунтованою й корисною для підприємства, адже передбачає лише відокремлення ще одного виду діяльності, виконання якого вимагатимуть наглядові

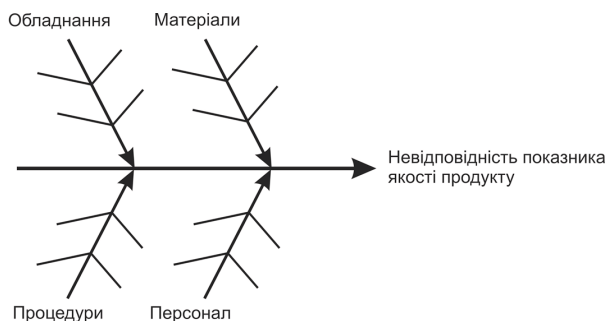


Рис. 2. Загальна структура діаграми Ісікави

органи. Такий процес з великою ймовірністю буде вестись формально і жодним чином не відповідатиме концепції, закладеній у правилах GMP. Через це ми пропонуємо регламентувати основні засади управління ризиками на ФП за допомогою «міжпроцесних» документів СУЯ (таких, як настанова з якості, відповідний стандарт організації, положення, політика чи ін.), не пов'язаних з якимось конкретним процесом системи. Такий документ має встановлювати мету, терміни та визначення, загальні принципи і підходи до ідентифікації, оцінювання й управління ризиками для якості на підприємстві. У процедурі, що регламентує кожен основний (безпосередньо пов'язаний із створенням продукції) процес СУЯ (методиці виконання процесу), мають бути наведені всі складові підпроцеси й операції (наприклад, за допомогою блок-схем або декомпозицій блоків IDEF0) з визначенням всіх вхідних і вихідних матеріальних потоків, до якості яких висуваються вимоги. Це, як було показано вище, — відправні точки для визначення ризиків виникнення невідповідностей.

За умов неможливості втручання у технологічний процес, внесення змін у обладнання та застосовні матеріали, основними запобіжними діями, націленими на зменшення ризиків, як правило є внесення пояснень і спеціальних позначок, що привертають увагу, у документи, які регламентують діяльність на рівні операції і стадій процесу. Такими документами перш за все є стандартні робочі методики (СРМ). СРМ, що описують виконання операцій, пов'язаних з найбільш значимими причинами пріоритетних ризиків, повинні містити відповідні відомості про ці ризики, а також заходи, що мають вживатись для недопущення невідповідностей. Отже, такі документи слід систематично переглядати й актуалізувати через те, що частина ризиків буде зменшена або навіть ліквідована шляхом вжиття ЗД. Під час навчання за допомогою відповідних СРМ персонал необхідно обов'язково інформувати про існуючі ризики та звертати його увагу на найбільш критичні операції і точки контролю.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Виходячи з вищевикладеного, слід визнати, що діяльність з управління ризиками, яка включає ідентифікацію, оцінку, аналіз, контроль та дії зі зниження ризиків для якості, представляє собою комплекс досить складних і тривалих робіт. Управління ризиками для якості має бути

повноцінним елементом СУЯ ФП і функціонувати в межах всіх процесів створення продукції.

Організація ефективної діяльності з управління ризиками є гостро актуальним питанням для вітчизняних ФП, яким і залишатиметься у найближчі роки.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. A Risk Management Standard. — The Institute of Risk Management, 2002. — 20 p.
2. Analysis Techniques for system reliability. Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA): IEC 60812 — [Edition 2.0, 2006–01–01] — International Electrotechnical Commission (IEC), 2006. — 93 p.
3. Quality Risk Management: ICH Q9 [2011–01–31] — European Medicines Agency, 2011. — 19 p.
4. Risk management. Principles and guidelines: ISO 31000:2009 — International Organization for Standardization, 2010. — 24 p.
5. Risk Management. Vocabulary. Guidelines for use in Standards: ISO/IEC Guide 73:2009 — International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission, 2009. — 25 p.
6. Лебединець В. О. Застосування методології аналізу ризиків і критичних контрольних точок (НАССР) у практиці фармацевтичних підприємств/В. О. Лебединець//Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка (21 квітня 2011, м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2011. — С. 497.
7. Лебединець В. О. Керування ризиками в межах системи управління якістю фармацевтичного підприємства / В. О. Лебединець//Управління якістю в фармації: матер. наук.-практ. конференції (27 травня 2011 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2011. — С. 38.
8. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Державний комітет України з питань регуляторної політики та підприємництва, Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України. Затверджено Наказом Держлікинспекції МОЗ України від 21.09.2010 № 340, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 25.10.2010 за № 968/18263.

9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Моріон, 2010. — 238 с.
10. Тихоненко В. В. Управление рисками качества, экологическими и профессиональными рисками в фармацевтике/В. В. Тихоненко, Т. В. Тихоненко//Управління якістю в фармацевції: матер. наук.-практ. конференції (27 травня 2011 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2011. — С. 76–77.
11. Шестопа О. А. Оптимізація складових системи управління якістю фармацевтичного підприємства з використанням оцінки ризиків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук: спец. 15.00.03 — стандартизація та організація виробництва лікарських засобів / Шестопа О. А. Держ. підпр-во «Державний науковий центр якості лікарських засобів», Харків. — 2011. — 20 с.

УДК 658.562.6.012

В. А. Лебединец, С. Н. Коваленко

ОЦЕНКА, АНАЛИЗ И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

В статье доказана актуальность вопроса организации управления рисками для качества на отечественных фармацевтических предприятиях. Рассмотрены основные нормативные требования к управлению рисками в фармацевтической промышленности. Предложены этапы идентификации, оценки, анализа и контроля рисков. Высказаны предложения по расчету числовых мер риска. Даны рекомендации по реализации предупреждающих действий по результатам анализа рисков. Предложены подходы к интеграции управления рисками в систему менеджмента качества фармацевтического предприятия.

Ключевые слова: система менеджмента качества; фармацевтическое предприятие; GMP; ICH Q9; управление рисками для качества

UDC 658.562.6.012

V. A. Lebedinets, S. N. Kovalenko

ESTIMATION, ANALYSIS AND MANAGEMENT OF QUALITY RISKS AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

In article the urgency of a question of the organization of quality risks management at the domestic pharmaceutical enterprises is proved. The basic standard requirements to risks management in a pharmaceutical industry are considered. Stages of risks identification, estimation, analysis and control are offered. Offers by calculation of numerical measures of risk are stated. Recommendations about realization of preventive actions by results of the risks analysis are made. Approaches to integration of risks management into quality management system of the pharmaceutical enterprise are offered.

Key words: quality management system; pharmaceutical enterprise; GMP; ICH Q9; quality risks management

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Каф. управління якістю

Тел. 755–70–82

Надійшла до редакції:

12.10.2011