

С. Н. Кашуцкий<sup>1</sup>, С. В. Русанова<sup>2</sup>, С. И. Дихтярёв<sup>2</sup>, А. В. Доровской<sup>2</sup>

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА “ФЕНСПИРИДА ГИДРОХЛОРИД, ТАБЛЕТКИ ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, 0,08 Г” НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

<sup>1</sup> Общество с дополнительной ответственностью “ИнтерХим”, Украина, Одесса

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Украина, Харьков

В свете актуальности выполнения нормативных требований фармацевтической отрасли, включающих осуществление управления рисками для качества лекарственных средств (ЛС), проведены исследования на этапе фармацевтической разработки (ФР) процесса производства конкретного ЛС, связанные с применением методологии оценки рисков. Результаты оценки рисков, присущих технологическому процессу в совокупности с информацией о рисках по конечному продукту, полученные в ходе ФР, позволяют сформировать объективное представление о влиянии свойств продукта и параметров процесса на критические параметры качества ЛС при его серийном производстве.

**Ключевые слова:** риск; управление рисками для качества; фармацевтическая разработка; процесс; оценка рисков; анализ рисков; методы оценки рисков, FMEA.

Современное фармацевтическое предприятие для выживания в условиях жесткой конкуренции обязано осуществлять эффективное управление рисками и разрабатывать программы снижения негативного воздействия возможных внешних и внутренних факторов. Разработка таких программ возможна исключительно на научной основе, при этом недостаточно лишь изучение рисков, присущих деятельности предприятия, последние должны быть идентифицированы, классифицированы, проанализированы и правильно оценены.

Очевидным является факт, что с риском связаны все этапы жизненного цикла лекарственного средства (ЛС). Современная система обеспечения качества фармацевтического производства призвана, в первую очередь, гарантировать, что ЛС разработаны и исследованы с учётом требований надлежащей производственной практики (GMP), а оптимальная фармацевтическая разработка (ФР), как неотъемлемая составляющая начальной фазы жизненного цикла ЛС, является важнейшим условием для обеспечения качества препаратов при их последующем промышленном серийном производстве. Поэтому эффективное управление рисками для качества ЛС позволит гарантировать их качество на этапе ФР.

Современные требования к ФР для предприятий Украины изложены в ряде документов, основным из которых является [1], в соответствии с которым качество не может быть полностью проверено в лекарственных препаратах; качество необходимо заложить при разработке и обеспечить при производстве. Поэтому создание ЛС соответствующего качества, обоснование процесса его производства для выпуска продукции с заданными функциональными характеристиками и является целью фармацевтической разработки [1].

Информация и знания, полученные в ходе ФР, являются основой для установления проектных парамет-

ров, спецификаций и производственного контроля, а также для управления рисками для качества [2]. Особая роль в объединении ФР с последующими фазами жизненного цикла ЛС и непосредственно с производством по стандартам GMP отведена именно управлению рисками для качества [3].

Наши последние исследования были посвящены проведению общей оценки рисков для качества и оптимизации состава препарата “Фенспирида гидрохлорид, таблетки покрытые оболочкой, 0,08 г” (I) на этапе фармацевтической разработки. На примере данного ЛС в ходе исследования отработана методика проведения общей оценки рисков по продукту с использованием соответствующих методов идентификации, анализа, качественной и количественной оценки выявленных рисков [4]. Кроме того, наше исследование было продолжено выявлением и идентификацией рисков для качества процесса производства указанного препарата [5, 6].

Цель данного исследования — проведение общей оценки рисков с использованием методик анализа и оценивания рисков для обеспечения качества процесса производства препарата I на базе фармацевтического предприятия ОДО “ИНТЕРХИМ” (Одесса, Украина).

### *Экспериментальная часть*

Процесс производства ЛС I осуществляется согласно разработанной технологической схеме. Для выполнения требований к полноте анализа опасностей и обзора рисков вначале были рассмотрены все технологические операции, выполняемые в рамках исследуемого процесса [5]. Далее эти операции были разложены на элементарные действия, что позволило провести идентификацию возможных рисков для процесса производства препарата I [6].

## Результаты качественной оценки идентифицированных факторов риска по процессу

Категория риска	Факторы риска	Качественная оценка (балл) 5 экспертов					Средняя оценка
		Э1	Э2	Э3	Э4	Э5	
В	7. Грануляция в кипящем слое. Скорость подачи увлажнителя, давление распыляющего воздуха и микроклимата, диаметр форсунки	C(2)	B(1)	B(1)	C(2)	B(1)	B(1,4)
	8. Грануляция в кипящем слое. Расход и температура входящего воздуха	C(2)	B(1)	B(1)	B(1)	C(2)	B(1,4)
	22. Нанесение оболочки. Скорость подачи суспензии, давление распыляющего воздуха и микроклимата	C(2)	B(1)	C(2)	B(1)	B(1)	B(1,4)
	24. Нанесение оболочки. Температура входящего воздуха	C(2)	B(1)	C(2)	B(1)	B(1)	B(1,4)
	18. Приготовление суспензии оболочки. Фильтрация суспензии	C(2)	B(1)	C(2)	B(1)	C(2)	B(1,6)
	23. Нанесение оболочки. Расход входящего воздуха	C(2)	B(1)	C(2)	C(2)	B(1)	B(1,6)
	25. Фасовка и хранение таблеток. Герметичность блистеров	M(3)	B(1)	C(2)	B(1)	C(2)	B(1,8)
С	9. Грануляция в кипящем слое. Температура и расход входящего воздуха при сушке	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2,0)
	4. Гомогенизация загрузки. Степень заполнения ёмкости	C(2)	B(1)	M(3)	C(2)	C(2)	C(2,0)
	12. Таблетирование. Характер истечения таблетмассы из бункера	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2,0)
	15. Приготовление суспензии оболочки. Измельчение диоксида титана	M(3)	B(1)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2,0)
	16. Приготовление суспензии оболочки. Порядок смешивания компонентов	M(3)	B(1)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2,0)
	17. Приготовление суспензии оболочки. Длительность перемешивания	C(2)	B(1)	M(3)	C(2)	C(2)	C(2,0)
	18. Приготовление суспензии оболочки. Скорость перемешивания	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2,0)
	26. Фасовка и хранение таблеток. Материалы первичной упаковки и условия хранения фасованных таблеток	M(3)	B(1)	M(3)	B(1)	C(2)	C(2,0)
	6. Грануляция в кипящем слое. Температура прогрева и время прогрева контейнера гранулятора	M(3)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2,2)
	3. Гомогенизация загрузки. Порядок введения компонентов	C(2)	C(2)	M(3)	C(2)	C(2)	C(2,2)
	11. Гомогенизация серии и опудривание. Степень заполнения ёмкости	M(3)	B(1)	M(3)	C(2)	C(2)	C(2,2)
	13. Таблетирование. Равномерность заполнения матрицы	C(2)	C(2)	M(3)	C(2)	C(2)	C(2,2)
	21. Нанесение оболочки. Скорость перемешивания суспензии оболочки	C(2)	C(2)	M(3)	C(2)	C(2)	C(2,2)
	2. Просеивание сырья. Размер ячейки сита	M(3)	C(2)	M(3)	C(2)	C(2)	C(2,4)
	5. Приготовление увлажнителя. Температура раствора ГПМЦ*	M(3)	H(4)	C(2)	C(2)	B(1)	C(2,4)
	20. Нанесение оболочки. Диаметр форсунки	C(2)	C(2)	C(2)	C(2)	H(4)	C(2,4)
	14. Приготовление суспензии оболочки. Температура раствора ГПМЦ	M(3)	H(4)	C(2)	C(2)	C(2)	C(2,6)
	27. Фасовка и хранение таблеток. Оснастка блистерной машины	C(2)	H(4)	C(2)	B(1)	H(4)	C(2,6)
	1. Время просеивания сырья	C(2)	H(4)	M(3)	M(3)	C(2)	C(2,8)
	M	10. Калибрование. Удлинение времени контакта продукта с воздухом, набор влажности	C(2)	H(4)	M(3)	H(4)	M(3)

**Примечание:** В — высокая величина риска, соответствующая 1 баллу; С — средняя величина риска, соответствующая 2 баллам; М — малая величина риска, соответствующая 3 баллам; Н — незначительная величина риска, соответствующая 4 баллам. \* ГПМЦ — гидроксипропилметилцеллюлоза.

Следуя методике, примененной нами для проведения оценки рисков по продукту на этапе ФР для препарата I, количественному анализу последствий, которые вызывают идентифицированные риски по вы-

бранному процессу, предшествовал их экспертный качественный анализ с помощью матрицы последствий и вероятностей по категориям В, С, М, Н [4, 8]. В качестве экспертов были привлечены 5 специалистов,

## FMEA-анализ рисков для процесса производства препарата I

№ п/п	Фактор риска	Степень критичности					
		S		O	D	ПЧР	ПЧР <sub>ср</sub>
		S <sub>i</sub>	S <sub>ср.</sub>				
1	Время просеивания сырья	7, 5, 5, 7, 6	6,0	5, 5, 3, 5, 5	4, 5, 3, 2, 6	140, 125, 45, 70, 180	112,0
2	Просеивание сырья. Размер ячейки сита	7, 10, 5, 8, 8	7,6	4, 2, 5, 10, 5	3, 5, 3, 3, 5	84, 100, 75, 240, 200	139,8
3	Гомогенизация загрузки. Порядок введения компонентов	7, 10, 3, 9, 5	6,8	5, 5, 3, 10, 5	4, 5, 5, 2, 7	140, 250, 45, 180, 175	158
4	Гомогенизация загрузки. Степень заполнения ёмкости	7, 10, 5, 8, 5	7,0	5, 5, 3, 7, 4	3, 8, 3, 4, 7	105, 400, 45, 224, 140	182,8
5	Приготовление увлажнителя. Температура раствора ГПМЦ	8, 10, 5, 7, 10	8,0	4, 2, 3, 3, 5	2, 2, 3, 4, 5	64, 40, 45, 84, 250	96,6
6	Грануляция в кипящем слое. Температура прогрева и время прогрева контейнера гранулятора	8, 10, 5, 7, 5	7,0	5, 5, 5, 2, 3	3, 5, 3, 1, 5	120, 250, 75, 14, 75	106,8
7	Грануляция в кипящем слое. Скорость подачи увлажнителя, давление распыляющего воздуха и микроклимата, диаметр форсунки	8, 10, 7, 10, 10	9,0	4, 8, 5, 3, 8	4, 8, 3, 3, 9	128, 640, 105, 90, 720	336,6
8	Грануляция в кипящем слое. Расход и температура входящего воздуха	8, 10, 10, 10, 7	9,0	4, 8, 5, 3, 5	4, 8, 5, 3, 5	128, 640, 250, 90, 175	256,6
9	Грануляция в кипящем слое. Температура и расход входящего воздуха при сушке	8, 10, 5, 9, 5	7,4	4, 5, 5, 2, 5	4, 5, 3, 4, 5	128, 250, 75, 72, 125	130
10	Калибрация. Удлинение времени контакта продукта с воздухом, набор влажности	7, 5, 3, 5, 4	4,8	4, 2, 3, 3, 3	4, 5, 5, 2, 5	112, 50, 45, 30, 60	59,4
11	Гомогенизация серии и опудривание. Степень заполнения ёмкости	7, 10, 5, 8, 5	7,0	4, 5, 3, 7, 5	2, 5, 3, 4, 7	56, 250, 45, 224, 175	150
12	Таблетирование. Характер истечения таблетмассы из бункера	8, 10, 7, 9, 8	8,4	5, 5, 7, 1, 4	4, 2, 3, 1, 6	160, 100, 147, 9, 192	121,6
13	Таблетирование. Равномерность заполнения матрицы	9, 10, 5, 9, 8	8,2	5, 5, 7, 1, 4	3, 2, 5, 2, 6	135, 100, 175, 18, 192	124
14	Приготовление суспензии оболочки. Температура раствора ГПМЦ	7, 10, 7, 7, 8	7,8	4, 2, 3, 3, 4	3, 2, 5, 4, 8	84, 40, 105, 84, 256	113,8
15	Приготовление суспензии оболочки. Измельчение диоксида титана	8, 10, 7, 7, 8	8,0	4, 5, 3, 4, 4	3, 5, 7, 4, 8	96, 250, 147, 112, 256	172,2
16	Приготовление суспензии оболочки. Порядок смешивания компонентов	7, 10, 7, 9, 7	8,0	5, 5, 5, 5, 4	3, 5, 7, 5, 7	105, 250, 245, 225, 196	204,2
17	Приготовление суспензии оболочки. Длительность перемешивания	8, 10, 5, 9, 8	8,0	5, 5, 3, 5, 4	4, 5, 3, 2, 6	160, 250, 45, 90, 192	147,4
18	Приготовление суспензии оболочки. Фильтрация суспензии	8, 10, 7, 9, 8	8,4	4, 5, 5, 2, 4	7, 5, 5, 2, 7	128, 250, 175, 36, 224	162,6
19	Приготовление суспензии оболочки. Скорость перемешивания	8, 8, 5, 9, 8	7,6	4, 5, 5, 3, 6	4, 2, 3, 3, 3	128, 80, 75, 81, 144	101,6
20	Нанесение оболочки. Диаметр форсунки	8, 10, 7, 9, 5	7,8	5, 1, 3, 5, 3	4, 5, 3, 3, 2	160, 50, 63, 135, 30	87,6
21	Нанесение оболочки. Скорость перемешивания суспензии оболочки	8, 8, 7, 9, 6	7,6	4, 5, 5, 3, 4	4, 2, 3, 3, 5	128, 80, 105, 81, 120	102,8
22	Нанесение оболочки. Скорость подачи суспензии, давление распыляющего воздуха и микроклимата	8, 10, 5, 10, 10	8,6	4, 5, 3, 3, 5	3, 5, 3, 3, 8	96, 250, 45, 90, 400	176,2
23	Нанесение оболочки. Расход входящего воздуха	8, 10, 7, 9, 10	8,8	4, 5, 3, 3, 5	3, 5, 3, 2, 4	96, 250, 63, 54, 200	132,6
24	Нанесение оболочки. Температура входящего воздуха	8, 10, 7, 10, 8	8,6	4, 8, 5, 3, 4	3, 7, 3, 2, 8	96, 560, 105, 60, 256	215,4
25	Фасовка и хранение таблеток. Герметичность блистеров	8, 10, 7, 10, 5	8,0	3, 5, 3, 3, 3	2, 5, 5, 3, 6	48, 250, 105, 90, 90	116,6
26	Фасовка и хранение таблеток. Материалы первичной упаковки и условия хранения фасованных таблеток	9, 10, 5, 10, 5	7,8	3, 5, 3, 10, 3	2, 5, 3, 3, 6	54, 250, 45, 300, 90	147,8
27	Фасовка и хранение таблеток. Оснастка блистерной машины	9, 7, 7, 10, 8	8,2	5, 1, 5, 5, 2	2, 2, 3, 1, 1	90, 14, 105, 50, 16	55

имеющих соответствующий опыт в управлении рисками и компетентных в вопросах фармацевтической разработки.

Данные качественного анализа с использованием матрицы последствий и вероятности риска, представленные в табл. 1, позволяют сделать целенаправлен-

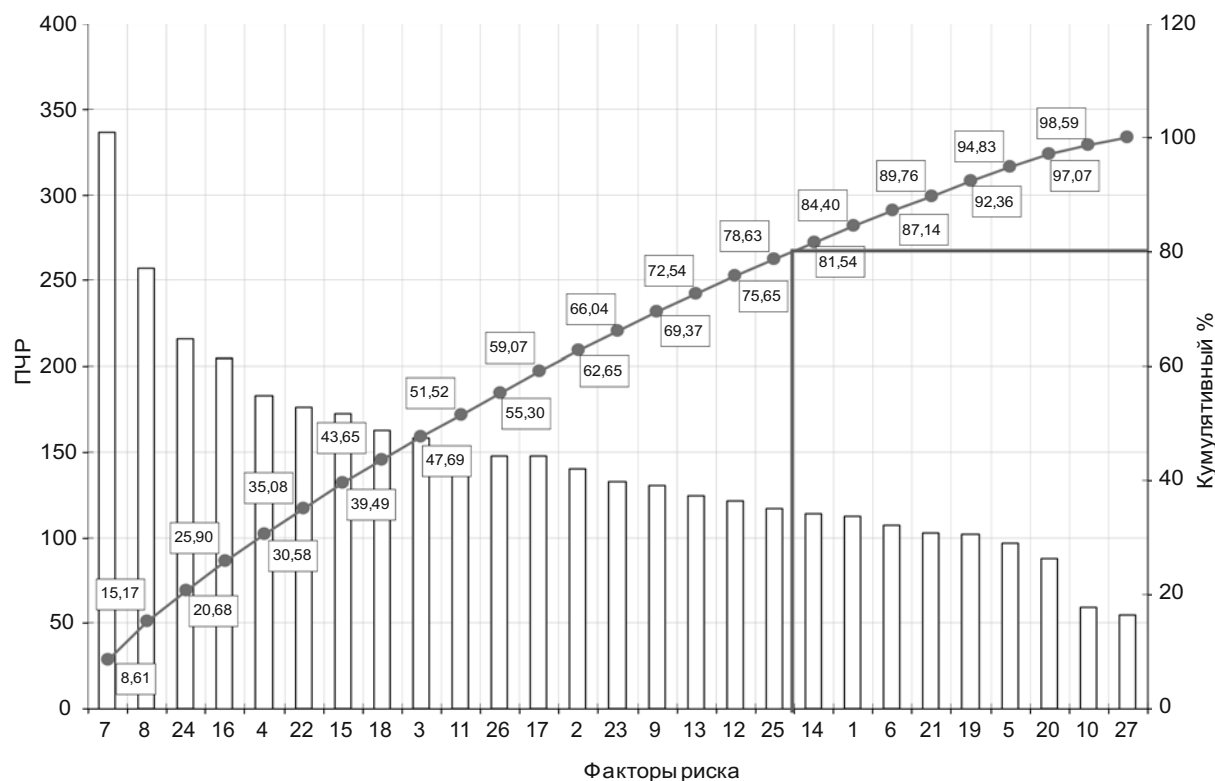


Диаграмма Парето, построенная на основе ПЧР рисков по процессу производства препарата I

ными количественный анализ и последующую оценку рисков, так как факторы риска, ранжированные высокой и средней величиной риска (категории В и С, табл. 1), требуют первоочередных предупредительных действий.

Для разработки системы предупреждающих действий нами был использован метод анализа видов и последствий отказов (несоответствий, дефектов) — FMEA (Failure Modes and Effects Analysis) [7, 8]. Как известно, FMEA предполагает оценку возможных рисков несоответствий по 3 показателям S (Severity), O (Occurens), D (Detections), которые определяются на основе статистических данных и мнений экспертов — членов FMEA-команды с помощью соответствующих типовых шкал. В нашем исследовании для всех 3 оценочных чисел (S, O и D) и была применена 10-балльная шкала. В итоге определяется приоритетное число рисков (ПЧР), являющееся произведением этих показателей ( $S \cdot O \cdot D$ ), анализ которого дает возможность разработки системы превентивных мер по отношению к выявленным рискам [7].

Учитывая размерность используемых нами шкал, каждое ПЧР оказывается в диапазоне значений от 1 до 1000, при этом факторы риска (потенциальные несоответствия) с наибольшим значением ПЧР ( $\text{ПЧР} > 100$ ) подлежат обработке в первую очередь.

Данные количественного анализа рисков для качества процесса производства ЛС I, осуществленного группой экспертов, представлены в табл. 2.

Результаты проведенного нами качественного и количественного анализа рисков свидетельствовали о сходимости полученных данных и позволили оптими-

зировать дальнейшую работу по оценке рисков для качества изучаемого процесса.

Понятно, что не все идентифицированные и проанализированные риски будут требовать равноценных подходов к их обработке. Для адекватного распределения усилий мы сформировали группу факторов риска, которые представляют собой наибольшую угрозу, прибегнув к методу ранжирования данных — диаграмме Парето [8]. Диаграмма Парето (рисунок), построенная на основании данных ПЧР и рассчитанных значений относительной доли и кумулятивного процента, позволила выделить те 18 факторов риска из 27, которые наиболее критичны для процесса производства препарата I и заключают в себе 80 % всех возможных проблем, связанных с качеством данного процесса.

В результате проведенного исследования идентифицированы 27 факторов риска, характерных для процесса производства лекарственного препарата I на этапе его ФР. Качественная оценка идентифицированных рисков была осуществлена с применением матрицы последствий и вероятности риска. Для количественной оценки рисков использовалась методика FMEA-анализа с определением ПЧР. Оба подхода показали высокую сходимость полученных результатов. Методом Парето проведен анализ, ранжированы риски и выделены 18 наиболее критичных факторов риска по процессам:

1. Грануляция в кипящем слое. Скорость подачи увлажнителя, давление распыляющего воздуха и микроклимата, диаметр форсунки (фактор 7);
2. Грануляция в кипящем слое. Расход и температура входящего воздуха (фактор 8);

3. Нанесение оболочки. Температура входящего воздуха (фактор 24);

4. Приготовление суспензии оболочки. Порядок смешивания компонентов (фактор 16);

5. Гомогенизация загрузки. Степень заполнения ёмкости (фактор 4);

6. Нанесение оболочки. Скорость подачи суспензии, давление распыляющего воздуха и микроклимата (фактор 22);

7. Приготовление суспензии оболочки. Измельчение диоксида титана (фактор 15);

8. Приготовление суспензии оболочки. Скорость перемешивания (фактор 18);

9. Гомогенизация загрузки. Порядок введения компонентов (фактор 3);

10. Гомогенизация серии и опудривание. Степень заполнения ёмкости (фактор 11);

11. Фасовка и хранение таблеток. Материалы первичной упаковки и условия хранения фасованных таблеток (фактор 26);

12. Приготовление суспензии оболочки. Длительность перемешивания (фактор 17);

13. Просеивание сырья. Размер ячейки сита (фактор 2);

14. Нанесение оболочки. Расход входящего воздуха (фактор 23);

15. Грануляция в кипящем слое. Температура и расход входящего воздуха при сушке (фактор 9);

16. Таблетирование. Равномерность заполнения матрицы (фактор 13);

17. Таблетирование. Характер истечения таблетмассы из бункера (фактор 12);

18. Фасовка и хранение таблеток. Герметичность блистеров (фактор 25).

При опытно-промышленной апробации с учётом результатов данного исследования должна быть проведена оптимизация проектируемого поля критических параметров процесса на стадиях: “Грануляция в кипящем слое”, “Калибрование”, “Смешивание и опудривание”, “Таблетирование и обеспыливание”, “Приготовление суспензии оболочки”, “Нанесение оболочки”.

При стандартизации технологического процесса и разработке технологической документации обязатель-

но должны быть учтены результаты проведенной оценки рисков, а именно:

учитывая специфику применяемого сырья (растворимость ГПМЦ), необходимо разработать методику очистки оборудования и провести её валидацию;

при определении нормалей (отклонений и допусков) необходимо использовать допустимые границы по выбранным факторам риска, определённые на этапе ФР;

при разработке спецификаций на промежуточные продукты службе контроля качества рассмотреть вероятность внесения дополнительных показателей контроля качества, характеризующих технологичность таблетирования исходных компонентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. *Лікарські засоби. Фармацевтична розробка* (ICH Q8), МОЗУ, Київ (2011).
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. *Лікарські засоби. Управління ризиками для якості*. (ICH Q9), МОЗУ, Київ (2011).
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013. *Лікарські засоби. Наложна виробнича практика*, МОЗУ, Київ (2013).
4. С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярёв, *Фармаком*, № 3, 54 – 62 (2013).
5. С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярёв и др., *Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*, Владикавказ (2014), сс. 106 – 109.
6. С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярёв и др., *Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*, Владикавказ (2014), сс. 110 – 112.
7. ГОСТ Р 51901.12-2007 (МЭК 60812:2006). Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов (IEC 60812:2006 “Risk management. Procedure for failure mode and effects analysis” (FMEA)), MOD), Москва (2008).
8. ГОСТ Р ИСО / МЭК 31010-2011 (ИСО / МЭК 31010:2009). Менеджмент риска. Методы оценки риска (ISO / IEC 31010:2009 “Risk management. Risk assessment techniques”, IDT), Москва (2012).

Поступила 07.07.14

## SOME ASPECTS OF RISK MANAGEMENT FOR THE QUALITY OF PROCESSES OF PRODUCTION OF FENSPIRIDE HYDROCHLORIDE (0.08 G COATED TABLETS) AT THE STAGE OF DRUG DEVELOPMENT

S. N. Kashutsky<sup>1</sup>, S. V. Rusanova<sup>2</sup>, S. I. Dihtyaryov<sup>2</sup>, and A. V. Dorovskoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interchem Company, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Post-Graduate Education and Training, Kharkiv, National Pharmaceutical University, Ukraine

For the fulfillment of normative requirements in the pharmaceutical industry, including realization of the quality risk management for drug production, we have studied the stage of drug development for the production of a particular medicine based on application of the risk assessment methodology. Results of the assessment of risks inherent in technological process in combination with the information on risks for the final product (obtained during drug development) allow one to form objective notions about the influence of product properties and process parameters on the critical parameters of drug quality during its large-scale production.

**Keywords:** risk; quality risk management; drug development; drug production process; risk appraisal; risk analysis; methods of risk appraisal, FMEA.