

Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке

С.В. Тишков, Е.В. Бlynская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков sergey-tishkov@ya.ru

Управление риском для качества (Quality Risk Management, QRM) представляет собой важный аспект фармацевтической разработки в парадигме «качество путем разработки или проектирования» (Quality-by-Design), поскольку определяет проектное поле (design space), критические показатели качества и критические показатели процесса.

Цель настоящего обзора состоит в систематизации и анализе основных аспектов системы QRM применительно к каждому элементу фармацевтической разработки. В данной обзорной статье рассматриваются следующие ключевые элементы QRM: анализ риска, контроль риска, информирование о рисках, проверка риска. Для анализа рисков приведены и проанализированы преимущества и недостатки таких инструментов QRM, как предварительный анализ опасностей (Preliminary Hazard Analysis), анализ видов и последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis), анализ дерева отказов (Fault Tree Analysis), анализ опасностей и эксплуатационности (Hazard Operability Analysis) и анализ опасностей и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points). Кроме того, приводится описание методов математического планирования и проектирования (планирования) экспериментов (Design of Experiments) для фармацевтической разработки и QRM и определяется их значение для данных систем. В качестве инструментов контроля и снижения рисков приведены такие элементы QRM, как анализ первопричин, мозговой штурм и процедура корректирующих и предупреждающих действий. В работе рассмотрены ключевые этапы QRM и сформулированы выводы относительно основных преимуществ и недостатков методов анализа, контроля, донесения риска и предложены направления дальнейшего совершенствования представленной системы.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, управление рисками для качества, анализ рисков, контроль рисков, корректирующие и предупреждающие действия

Для цитирования: Тишков С.В., Бlynская Е.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К. Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(1): 28–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-28-41

Features of risk analysis, assessment and control methods in pharmaceutical development

Sergey V. Tishkov, Evgenia V. Blynskaya, Konstantin V. Alekseev, Viktor K. Alekseev

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Contacts: Sergey Valeryevich Tishkov sergey-tishkov@ya.ru

Quality Risk Management (QRM) is an important aspect of pharmaceutical development in the Quality-by-Design paradigm, since it determines the Design Space, critical quality attributes and critical process attributes.

The purpose of this review is to systematize and analyze the main aspects of the QRM system in relation to each element of pharmaceutical development. This review article discusses the following key elements of QRM such as: risk analysis, risk control, risk communication, risk verification. For risk analysis, the advantages and disadvantages of QRM tools such as Preliminary Hazard Analysis, Failure Mode Effects Analysis, Fault Tree Analysis are presented and analyzed, Hazard Operability Analysis and Hazard Analysis and Critical Control Points. In addition, a description of the methods of mathematical planning and design of experiments for pharmaceutical development and QRM is given and their significance for these systems is determined. Elements of QRM such as root cause analysis, brainstorming, and a corrective and preventive action procedure are given as risk control and mitigation tools.

In this paper, the main stages of QRM are considered and conclusions are formulated regarding the main advantages and disadvantages of the methods of identification, analysis, control, risk reporting, and the main ways for further improvement of the presented system are proposed.

Keywords: pharmaceutical development, quality risk management, risk analysis, risk control, corrective and preventive actions

For citation: Tishkov S.V., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Alekseev V.K. Features of risk analysis, assessment and control methods in pharmaceutical development. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(1):28–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-28-41

Введение

В парадигме «качество путем разработки или проектирования» (Quality-by-Design) рабочие характеристики состава, технологического процесса и упаковки заранее определены в целевом профиле качества препарата (ЦПКП). В сочетании с предварительно полученными данными и наработками разработчиков ЦПКП помогает определить критические показатели качества (КПК) разрабатываемого лекарственного средства (ЛС) и критические показатели процесса (КПП) его получения. Первоначальная оценка рисков (или совокупного риска, т. е. результирующего риска в целом, полученного на основе оценки индивидуальных видов риска и их воздействий), которая выявляет возможные опасности для КПК, позволяет определить начальные параметры для разработки лекарственной формы (ЛФ). Исследования, направленные на подбор состава ЛФ и технологического процесса, предназначены для получения информации о представленных рисках, разработки стратегий по устранению или смягчению данных рисков и достижения целей, установленных в ЦПКП. В целом риск-ориентированный подход позволяет концентрировать внимание на событиях более высокой степени риска, тем самым повышая уровень защиты пациента. Научно обоснованный технологический процесс увеличивает прозрачность и надежность получения ЛФ. Ориентация на риск для пациента вместе с гибким подходом к разработке экономит исследовательские и производственные ресурсы, повышает уверенность в качестве и снижает риск несоблюдения требований разработчика при дальнейшем масштабировании и трансфере производства. Знания, полученные при анализе рисков для КПК и КПП, позволяют построить осмысленное проектное поле, или, по-другому, пространство проектных параметров (Design Space). В рамках проектного поля необходимо управлять изменением критических характеристик материала и параметров процесса, чтобы получить продукт с заданными характеристиками [1–8].

Цель обзора — рассмотреть и проанализировать современные подходы к управлению рисками и их взаимосвязь с целевыми профилями качества лекарственного препарата (ЛП) и проектного поля фармацевтической разработки оригинальных и воспроиз-

изведенных ЛП. В статье представлены методы анализа, снижения, принятия рисков, информирования о рисках, а также особенности данных элементов управления рисками для качества (Quality Risk Management, QRM) при разработке готовых ЛФ.

Анализ риска

После оценки риска проводится его анализ с точки зрения вероятности возникновения и влияния его (серьезности) на качество, стоимость, здоровье пациента, комплаенс и продолжительность технологического процесса [3]. Рискам присваивается балльная оценка и строится матрица «вероятность — воздействие» для установления приоритетов. Впоследствии данная матрица используется в процессе QRM для соответствующих действий по снижению рисков.

Вероятность возникновения рисков выводится в основном из данных, полученных другими исследовательскими группами для данного или схожего ЛП, и опыта осуществления схожих технологических процессов, что подчеркивает необходимость доступных и надежных источников информации. Ввиду отсутствия фиксированных международных стандартов для определения критериев серьезности (тяжести вреда) и вероятности возникновения рисков их оценивают, используя качественные, полуколичественные или количественные шкалы. Качественный анализ экономичен и прост в выполнении, однако количественный анализ более точен и обеспечивает четкую дифференциацию и приоритизацию рисков. **Вероятность** возникновения риска оценивают качественно (по степени — «высокая», «средняя» или «низкая»), полуколичественно (например, «1 раз в день») и количественно (например, «каждый 10-й случай»). В то время как **тяжесть** вреда определяют качественно («очень высокая», «высокая», «средняя» или «низкая») и полуколичественно (например, «убыток >5000» и т. п.) [9–11]. Критерии оценки могут варьировать от одной организации к другой, в одной и той же организации критерии должны быть едиными и представлены в «плане управления рисками» предприятия. В данном документе отражают обоснование оценки рисков и указывают критерии для проведения количественного анализа рисков и методы анализа.

Методы анализа рисков хорошо описаны в руководстве, подготовленном на международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для использования человеком (ICH), Q9 и включают предварительный анализ опасностей (Preliminary Hazard Analysis, PHA) [12], анализ видов и последствий/критичности отказов (Failure Mode Effects/Criticality Analysis, FMEA/FMECA) [13, 14], анализ дерева отказов (Fault Tree Analysis, FTA) [15], анализ опасностей и эксплуатационности (Hazard Operability Analysis, HAZOP) [16] и анализ опасностей и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP) [17].

Предварительный анализ опасностей является широко используемым полуколичественным инструментом для выявления опасностей на ранних стадиях проекта путем ранжирования их в соответствии с создаваемым риском. Затем используется матрица ранжирования рисков, чтобы классифицировать риски как высокие, средние и низкие (табл. 1, 2).

Анализ видов и последствий отказов (FMEA/FMECA) представляет собой инструмент для систематической идентификации последствий рисков состава или процесса, определения приоритетов и корректирующих действий. Методом FMEA осуществляется оценка потенциальных режимов сбоя процессов

Таблица 1. Оценка риска на основе предварительного анализа опасностей (PHA)

Table 1. Risk assessment based on preliminary hazard analysis (PHA)

Серьезность (тяжесть последствий) Severity (severity of consequences)	Уровень Rank score	Вероятность Probability	Уровень Rank score
Незначительная (без травм персонала): не влияет на критические показатели качества лекарственной формы Minor (no personal injury): does not affect the critical quality attributes of dosage form	1	Очень маловероятно, но возможно: 1 раз/каждые 100 лет или реже Very unlikely, but possible: once/every 100 years or less	1
Средняя (низкий уровень травматизма): отклонение, переделка, потеря доверия клиентов Medium (low injury rate): deviation, rework, loss of customer confidence	2	Отдаленная (маловероятно, но ожидается): 1 раз/каждые 10 лет Distant (unlikely but expected): once/every 10 years	2
Критическая (легкий вред пациенту): производство останавливается (простой по орга- низационно-техническим причинам) Critical (mild harm to the patient): production stopped (downtime for organizational and technical reasons)	3	Иногда (появляется несколько раз): 1 раз в год Sometimes (appears several times): once a year	3
Катастрофическая (серьезный вред или смерть пациентов): отзыв продукта, потеря клиента/ повторный заказ Catastrophic (serious harm or death of patients): product recall, loss of customer/reorder	4	Вероятно (часто): 1 раз в месяц Часто (постоянное возникновение): >1 раза в месяц Probably (often): once a month Frequent (constant occurrence): >1 time per month	4

Таблица 2. Матрица уровней риска на основе предварительного анализа опасностей (PHA)

Table 2. Risk ranking matrix based on preliminary hazard analysis (PHA)

Серьезность (тяжесть последствий) Severity (severity of consequences)	Уровень риска по уровням вероятности (1–5) Risk ranking by probability levels (1–5)				
	1	2	3	4	5
Катастрофическая Catastrophic	Средний Medium	Высокий High	Высокий High	Высокий High	Высокий High
Критическая Critical	Низкий Low	Средний Medium	Средний Medium	Высокий High	Высокий High
Основная Major	Низкий Low	Низкий Low	Средний Medium	Средний Medium	Высокий High
Незначительная Minor	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Средний Medium	Средний Medium

и их вероятного влияния на исходы и/или поведение ЛП. FMEA можно расширить, включив в него изучение степени тяжести последствий, вероятности возникновения и их обнаруживаемости, для преобразования этого метода в FMECA. Данный инструмент используют для определения приоритетности рисков, в частности с помощью номера приоритета риска (НПР). Указанные методы анализа выполняются путем создания электронной таблицы со столбцами, отражающими режим, частоту и степень отказа, серьезность, вероятность, способность обнаружения, НПР, как показано в табл. 3, 4. НПР является достаточно гибким способом оценки общего воздействия риска и рассчитывается путем умножения вероятности, серьезности (тяжести последствий) и обнаруживаемости проблемы [13, 14].

В табл. 3, 4 приведен пример анализа FMEA для КПК при приготовлении таблеток диклофенака, диспергируемых в полости рта, в котором для каждого риска рассчитан НПР [18].

Метод HAZOP основан на предположении, что события риска вызваны отклонениями от проекта или эксплуатационных требований. Данный инструмент использует систематизированный подход к мозговому штурму для выявления опасностей при помощи ключевых слов или слов-ориентиров. Направляющие слова (например, «нет», «больше», «отличный от»,

«часть» и т. д.) применяются к соответствующим параметрам (например, расходу воды очищенной, температуре, давлению) для определения потенциальных отклонений от установленных стандартных значений использования или проектных назначений.

Анализ дерева отказов (FTA) представляет собой дедуктивный метод, который оценивает сбои системы (или подсистемы) по одному за раз, но может выявлять воздействия нескольких причин сбоя путем нахождения причинно-следственных цепочек (в виде алгоритма видов сбоев) с желаемыми уровнем детализации или системой. Представленный метод можно использовать для анализа опасностей, уже выявленных с помощью других методов. С помощью FTA можно проводить количественный анализ, если доступны данные о частоте сбоев или отказов [15].

Еще одним методом анализа рисков является НАССР, который представляет собой систематизированный упреждающий инструмент управления рисками, ориентированный на производственные процессы. Процесс основан на идентификации критических контрольных точек и поддержании контроля, работы в допустимых диапазонах для предотвращения возникновения опасностей.

Кроме того, в качестве инструментов анализа рисков используют ранжирование и фильтрацию рисков, анализ уровня защиты, анализ контрольных

Таблица 3. Анализ видов и последствий отказов (FMEA) для получения номера приоритета риска (НПР)

Table 3. Failure mode effects analysis (FMEA) to obtain risk priority number (RPN)

Режим отказа Failure mode	Причина Cause	Следствие Consequence	Серьезность (тяжесть последствий) Severity (severity of consequences)	Вероятность Probability	Обнаруживаемость Detectability	НПР RPN
Время смешивания перед добавлением смазывающего вспомогательного вещества Mixing time before addition of lubricating	Время, скорость, размер партии Time, speed, lot size	Неоднородность Nonuniform	3	3	4	36
Опудривание смазывающим вспомогательным веществом Dusting with a lubricating excipient	Время, скорость Time, speed	Неоднородность Nonuniform	3	5	4	60
Объем серии Volume of the series	Масштабирование не учитывается при разработке Scaling is not considered in development	Неоднородность Nonuniform	3	3	4	36
Прочность таблеток Tablet strength	Параметры прессования Pressing parameters	Увеличение Increase	3	5	3	45
Скорость таблетирования Tableting rate	Вибрации, сила сжатия, скорость Vibrations, compressive force, speed	Неоднородность Nonuniform	3	2	4	24

Таблица 4. Ранжирование риска согласно анализу видов и последствий отказов (FMEA)

Table 4. Risk ranking according to failure mode effects analysis (FMEA)

Критерий Criteria	Ранжирование риска Risk ranking				
	1	2	3	4	5
Серьезность (тяжесть последствий) Severity (severity of consequences)	Отклонение от параметров в рамках допустимого Deviation from parameters within permissible range	Прохождение повторного испытания Passed the retest	Отклонение партии Rejected batch	Остановка производства (время простоя) Stop manufacturing (downtime)	Отзыв партии Batch recall
Вероятность Probability	Не более чем 1 раз на 10 000 серий No more than once per 10,000 lots	Не более чем 1 раз на 1000 серий и не менее чем 1 раз на 10 000 серий No more than once per 1000 lots and no less than once per 10,000 lots	Не более чем 1 раз на 100 серий и не менее чем 1 раз на 1000 серий No more than once per 100 lots and no less than once per 1000 lots	Не более чем 1 раз на 10 серий и не менее чем 1 раз на 100 серий No more than once for 10 lots and no less than once for 100 lots	Не менее чем 1 раз за 10 серий At least once in 10 lots
Обнаруживаемость Detectability	Перед каждой операцией Before each operation	Во время работы During a unit operation	Во время серии единичных операций During series of unit operations	Испытание конечного лекарственного препарата Test of the final product	Может быть найдено только клиентами Found by customers

списков, схем, диаграмм, метод Парето и т.д., однако зачастую данные методы играют вспомогательную роль.

Преимущества, недостатки и принципы основных методов анализа рисков обобщены в табл. 5.

Оценка риска(ов)

Идентифицированный и проанализированный риск сравнивают с заданными критериями на этапе его оценки с использованием количественной или качественной шкалы для определения значимости [3]. Последствия выявляют путем оценки воздействия риска(ов) и вероятности его возникновения. Результатом оценки риска(ов) является количественное значение или качественное описание диапазона риска(ов), в случае его количественного выражения используется численная вероятность. Информацию, полученную в ходе анализа, организуют таким образом, чтобы отделить неприемлемые риски от допустимых. Риск следует допускать только в том случае, если в этом есть явная выгода для пациента, и должно быть показано, что стоимость дальнейшего снижения риска(ов) существенно отразится на конечной стоимости ЛП. Риски классифицируют как неприемлемые, в целом приемлемые и допустимые. Критические или неприемлемые риски идентифицируют для их снижения, а допустимые (незначительные низкие риски), которые хорошо контролируются, принимаются в качестве остаточных рисков на основании уверенности в том, что они должным образом

контролируются. Неприемлемые риски должны быть либо устранены, либо снижены до приемлемого или допустимого уровня. Критерии допустимого риска(ов) определяются нормативными документами, стандартами. Подобные критерии согласовывают со всеми заинтересованными сторонами. Результаты оценки риска(ов) документируются в виде заявлений об обосновании безопасности с обоснованием приемлемости остаточного риска(ов) и необходимости его снижения [19].

Оценка риска(ов) постоянно пересматривается по мере накопления данных для поддержания остаточного риска(ов) на минимально допустимом уровне.

Отношение КПК, выявленных в результате оценки риска(ов), к критическим характеристикам материала на единицу операций устанавливается многовариантным экспериментальным планом [20]. Эксперименты разрабатываются с использованием методов проектирования (планирования) экспериментов (Design of Experiments, DOE) для оптимизации процесса фармацевтической разработки и увеличения объема поступающих данных при сокращении количества экспериментов. Основные методы DOE или математического планирования включают в себя факторный дизайн (факторный эксперимент), план Плакетта–Бермана и методы композиционного (последовательного) планирования, а также комбинации с ними методов математического анализа (дисперсионный, регрессионный, корреляционный анализ

Таблица 5. Преимущества, недостатки и принцип методов анализа риска(ов)
Table 5. Advantages, disadvantages and principle of risk analysis methods

Инструмент анализа рисков Risk analysis tool	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Принципы Principles
1	2	3	4
РНА	• Легко внедрить на ранних этапах осуществления проекта, при наличии ограниченного количества информации Easy to implement early in the project, with limited information • Систематически выявляет и расставляет приоритеты по рискам Systematically identifies and prioritizes risks • Визуальное представление рисков Visual representation of risks • Простота выполнения, реализации и внесения корректировок Ease of implementation, implementation and adjustment • Небольшое количество необходимых данных Small amount of data required	• Используется только для предварительного анализа Used only for preliminary analysis • Низкая информативность Low information content • Вероятность обеспечения потребности при расстановке приоритетов Probability of ensuring error during prioritization • Идентифицирует только основные опасности Identifies only major hazards • Сложность выявления взаимодействия опасностей (факторов риска(ов)) между собой Difficulty in identifying the interaction of hazards (risk factors) with each other	• Оценивается серьезность причинения вреда и вероятность риска(ов) Severity of harm and probability of risk are assessed
FTA	• Визуальное представление путей сбоя функциональности или процесса A visual representation of the failure paths of the functionality or process • Логически анализируются причины рисков The causes of risks are logically analyzed • Определяет широкий спектр факторов, вызывающих отказ системы Defines a wide range of factors causing system failure • Может обрабатывать сложные процессы Can handle complex processes • Может использоваться перспективно и ретроспективно Can be used in perspective and retrospect • Выявляются потенциальные режимы отказа для данного процесса или ЛС Potential failure modes for a given process or drug are identified • Может использоваться отдельно или совместно с другими процессами Can be used alone or in conjunction with other processes	• Возможен пропуск некоторых событий, может потребоваться проведение некоторых дополнительных исследований It is possible to skip some events, some additional studies may need to be carried out • Требуется большое количество времени, отличается высокой стоимостью и большим объемом требуемой информации Time consuming, expensive and requires significant information • Требуется значительный опыт и обучение для получения значимых результатов Considerable experience and training is required to achieve meaningful results • Узкая направленность метода Narrow focus of the method	• Представляет опасности графически Graphically presents hazards • Использует логические элементы для поиска опасностей Uses logical elements to find hazards • На каждом уровне дерева комбинации неисправностей описываются с помощью логических операторов (И, ИЛИ и т.д.) At each tree level, fault combinations are described using logical operators (AND, OR, etc.) • Оценивает свои системы по одному, но имеет возможность комбинировать несколько причин сбоев Estimates system failures one at a time, but has the ability to combine several causes of failures • Предполагает понимание процесса экспертами Relies on experts to understand the process

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4
FMEA/ FMESA	- Выявляются потенциальные режимы отказа для данного процесса или продукта Potential failure modes for a given process or product are identified - Может использоваться отдельно или с другими процессами Can be used alone or with other processes - Благодаря НПР имеется отчетливое представление о рисках With the help of RPNs, there is a clear picture of the risks - В метод включена система контроля для повторной оценки потенциальных опасностей The method includes a monitoring system to re-evaluate potential hazards - Могут быть предприняты корректирующие действия для устранения рисков или постоянного уменьшения их потенциального возникновения Corrective actions can be taken to eliminate risks or continuously reduce their potential occurrence - Подход «от больших рисков к меньшим» сводит к минимуму непредвиденные сбои The “from greater to lesser” approach minimizes unexpected failures	- Отнимает много времени, дорого-стоящий и требует значительного количества данных Time consuming, costly and requires a significant amount of data - Сложность оценки опасностей за счет учета множественных рисков Difficulty in assessing hazards by considering multiple risks - Требует значительной компетентности и обучения пользователя Requires significant user expertise and training - Существует вероятность ошибки при интерпретации результатов There is a possibility of error in interpreting the results - Три компонента НПР: вероятность - ность, тяжесть и обнаруживаемость не имеют одинакового веса. Вероятность и обнаруживаемость имеют обратную корреляционную зависимость The three components of RPN: likelihood, severity and detectability are not equally weighted. Probability and detectability are inversely correlated	- Определяет потенциальные опасности и их вероятное влияние на производительность Identifies potential hazards and their likely impact on performance - Предполагает понимание ЛС и процесса Relies on understanding the drug and process - Выходной НПР генерируется путем умножения показателей серьезности, вероятности и обнаруживаемости The output RPN is generated by multiplying the severity, probability and detectability indicators - Стратегии снижения риска(ов) используются для снижения НПР до желаемого значения Risk reduction strategies are used to reduce RPN to the desired value
Контрольные диаграммы, диаграммы Шухарта и Парето Control diagrams, Shuhart and Pareto diagrams	- Достаточно простые и нетребовательные инструменты Relatively simple and undemanding tools - Могут быть быстро созданы с помощью простого программного обеспечения, такого как MS Excel Can be quickly created with simple software such as MS Excel - Визуальное представление тенденций, закономерностей или состояния контроля позволяет их легко проанализировать Visual representation of trends, patterns or control status allows them to be easily analyzed - Не требуют большой подготовки персонала Does not require much staff training - Методы основаны на статистике The method is based on statistics - Диаграмму Парето можно использовать с другими инструментами для определения уровней допустимого риска(ов) The Pareto chart can be used with other tools to determine levels of acceptable risk	- Нужен дополнительный инструмент анализа рисков An additional risk analysis tool is needed - Может применяться к процессам, поддающимся статистической оценке Can be applied to processes that can be statistically evaluated. - Результаты могут быть необъективными, поскольку они зависят от метода измерения Results may not be objective as they depend on the measurement method	- Диаграммы определяют, находится ли процесс в состоянии статистического контроля Graphs determine if the process is in Statistical Control - Диаграмма Шухарта выделяет особые причины отклонений от стандартных значений и может помочь в прогнозировании будущего процесса The Shewhart chart highlights specific causes of deviations from standard values and can help predict the future process - Инструменты для анализа рисков, связанных с технологическим процессом Tools for risk analysis associated with the process

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4
Контрольные диаграммы Шухарта и Парето Control diagrams, Shuhart and Pareto diagrams		- Показывает наличие потенциального влияния причины, но не определяет первопричину Indicates the potential influence of a cause, but does not identify the root cause - Требуется статистически значимое количество точек данных для предоставления полезной информации Requires a statistically significant number of data points to provide useful information	- Методы основаны на графическом сравнении и определении приоритетов причин проблем в порядке убывания Methods based on graphical comparison and prioritization of problem causes in descending order - Принцип Парето основан на том факте, что большинство следствий (80 %) происходят от 20 % причин The Pareto principle is based on the fact that most effects (80 %) come from 20 % of causes
НАССР	- Упреждающий инструмент, который можно использовать как для оценки риска(ов), так и для контроля риска(ов). Определяет критические контрольные точки в технологическом процессе A proactive tool that can be used for both risk assessment and risk control. Identifies critical control points in a workflow - Метод также можно использовать на этапе снижения риска(ов) The method can also be used in the risk reduction phase - Мониторинг критических контрольных точек способствует быстрому обнаружению ошибок, а действия по исправлению служат быстрым ориентиром для решения проблем Monitoring of critical control points helps to quickly detect errors, and corrective actions provide a quick guideline for problem resolution - Может справляться со сложными ситуациями, связанными с большим объемом данных Can handle complex situations involving large amounts of data	- Имеет высокие продолжительность, стоимость и требует внешнего обучения Has a high duration, cost and requires external training - В первую очередь, подходит для оценки производственных процессов и рисков загрязнения и используется в модификации для другого применения Primarily suitable for assessing manufacturing processes and contamination risks and needs to be modified for other applications - Метод необходимо сочетать с другими инструментами для количественной оценки и классификации уровня рисков The method needs to be combined with other tools to quantify and classify the level of risk	- Цель — уменьшить акцент на испытаниях лекарственной формы в конце технологического процесса, так как сложнее обнаружить Objective — to reduce the emphasis on dosage form testing at the end of the process, as harder to spot the inconsistency - Состоит из 7 ключевых этапов: Consists of 7 key steps: - проведение аналитических и выявление превентивных мер на каждом этапе процесса; conducting a hazard analysis and identifying preventive measures at each stage of the process; - определение ККТ; definitions of (critical control points) CCP; - установление целевых уровней и критических пределов; setting target levels and critical limits; - установление системы мониторинга ККТ; establishment of a CCP monitoring system; - установление корректирующего действия, принимаемого в случае, если мониторинг показывает, что ККТ не находится под контролем; establish corrective action to be taken if monitoring indicates that the CCP is not under control;

Окончание табл. 5
The end of table 5

1	2	3	4
НАССР			6) создание системы для проверки эффективности работы системы НАССР; creation of a system for checking the effectiveness of the HACCP system; 7) создание системы хранения документации creation of a documentation storage system
HAZOP	- Возможность идентификации критических операций для управления рисками Ability to identify critical risk management activities - Способствует регулярному мониторингу критических точек в процессе производства Facilitates regular monitoring of critical points during production	- Требуется значительный объем информации и большое количество усилий и времени A lot of information and a lot of effort and time are required - В процессе учитываются опасности только от одного компонента. Процесс не рассматривает взаимодействия между несколькими опасностями The process takes into account hazards from only one component. The process does not consider interactions between multiple hazards	- Инструмент предполагает, что события риска(ов) вызваны отклонениями от проектных и эксплуатационных целей The tool assumes that risk events are caused by deviations from design and operational targets - Использует систематический метод для выявления потенциальных отклонений заданных значений Uses a systematic method to identify potential deviations of given values

Примечание. РНА — предварительный анализ опасностей; FTA — анализ дерева отказов; FMEA/FMECA — анализ видов и последствий отказов; НАССР — анализ опасностей и критические контрольные точки; HAZOP — анализ опасностей и эксплуатационности; ЛС — лекарственное средство; НПР — номер приоритета риска; ККТ — критические контрольные точки.

Note. РНА — preliminary hazard analysis; FTA — fault tree analysis; FMEA/FMECA — failure mode effects analysis; HACCP — hazard analysis and critical control points; HAZOP — hazard operability analysis; NPR — risk priority number; CCP — critical control points.

и т.д.). Влияние факторов и их взаимодействие можно легко оценить с помощью полного факторного планирования. Факторы изменяются независимо на двух или более уровнях, и эффект, обусловленный каждым фактором и взаимодействием, оценивается с максимальной эффективностью, не смешиваясь с другими экспериментальными данными и случайными факторами [21, 22].

Дробный факторный дизайн и планы Плакетта–Бермана используются для скрининга на ранних этапах работы, когда основное внимание уделяется только основным эффектам, и позволяют тестировать большое количество факторов. В данных DOE основные эффекты смешиваются с их взаимодействием. Центральный композиционный план представляет собой факторный или дробный факторный план с центральными и звездообразными точками для оценки кривизны и поверхности отклика [21, 22].

Контроль риска(ов)

Контроль риска(ов) представляет собой деятельность по выработке решений по снижению и/или принятию остаточного риска(ов) и осуществляется разработчиками или компетентными органами. Данные решения основываются на приемлемом уровне риска(ов), способах его снижения, соответствующем балансе между выгодами, ущербом, доступными ресурсами и возможностью идентификации новых рисков во время его контроля. Неидентифицированные

риски и опасности, не связанные с пациентом, обычно принимаются как остаточный риск. Для QRM характерен приоритет в сторону устранения и снижения риска(ов) по сравнению с возможностью его принятия. Приемлемость риска(ов) определяется нормативными ограничениями, стандартами, технической осуществимостью и экспериментальными данными. Принятые решения и действия документируются, анализируются и утверждаются.

Снижение риска(ов). Снижением риска(ов) является упреждающая стратегия контроля риска(ов) для уменьшения воздействия (тяжести) и вероятности возникновения опасности [3]. Для каждого контролируемого критического риска(ов) должны быть указаны критерии приемлемости. После оценки рисков по их критериям приемлемости принимаются соответствующие меры для устранения или снижения высоких рисков с использованием таких инструментов, как анализ первопричин (Root Cause Analysis, RCA), мозговой штурм и процедура корректирующих и предупреждающих действий (Corrective Action and Preventive Action, CAPA). Метод RCA помогает в оперативном выявлении и устранении первопричин риска(ов), а также позволяет проводить мониторинг критических этапов для предотвращения повторного возникновения



Рис. 1. Этапы проведения анализа первопричин

Fig. 1. Steps for conducting a root cause analysis

риска(ов) [23, 24]. Этапы осуществления указанного вида анализа отражены на рис. 1.

Отчет RCA включает разделы, описывающие ответственность, действия, которые необходимо предпринять, графики и цель их выполнения. Данный метод часто используется в комбинации с CAPA.

Метод CAPA представляет собой корректирующие действия, направленные на обеспечение исправления и оптимизацию процессов, предпринимаемые для устранения причин несоответствий или других нежелательных ситуаций. Данная система является совокупностью решений, нормативных актов, документации, процедур или систем для устранения повторяющихся несоответствий. Несоответствие выявляется после систематической оценки и RCA.

Преимущества использования системы CAPA для снижения риска(ов): 1) устранение опасностей, вызывающих риск; 2) предотвращение повторения и 3) обеспечение постоянного улучшения процесса [25]. Элементы CAPA представлены на рис. 2.

После оценки остаточного риска(ов) и его приемлемости предлагается стратегия контроля. Стратегия контроля остаточного риска(ов) включает в себя КПК фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, условия эксплуатации помещений и оборудования, контроль технологического процесса, спецификации и связанные методы, а также частоту мониторинга и контроля [4]. В табл. 6 перечислены возможные факторы риска(ов) для различных КПК таблетированных ЛФ.

Принятие риска(ов). Решение о принятии последствий риска(ов) утверждают разработчики ЛС в случае невозможности дальнейшего снижения риска(ов). Ключевым звеном принятия риска(ов) являются средства его контроля [3]. Любые изменения в процессе повлекут за собой пересмотр критериев приемлемости риска(ов) и повторную оценку рисков в соответствии с новыми изменениями.

Донесение риска(ов) (информирование о рисках)

Обмен информацией о рисках между различными заинтересованными сторонами лежит в основе QRM [3]. Информация передается на всех этапах процесса для обеспечения ясности логики, значимости и ограничений оценки риска(ов). Результат QRM должен быть должным образом задокументирован и донесен всем заинтересованным сторонам — регулятору, заказчику, участникам разработки — в пределах компании, отрасли и т.д. От данной составляющей QRM напрямую зависит эффективность и действенность системы. Соответствующие заинтересованные стороны оказывают прямое или косвенное влияние на процесс управления рисками. Информация, подлежащая обмену, определяется этапом QRM, критичностью и сроками реализации проекта.

Проверка риска(ов)

Результаты процесса управления рисками отслеживаются и пересматриваются через определенные промежутки времени и при внесении изменений в систему, поскольку QRM является непрерывной частью процесса управления качеством [3]. Несмотря на хорошо спланированный анализ риска(ов), который приводит к минимизации неизвестных опасностей и выявлению новых переменных, необходима периодическая проверка системы QRM. Анализ производительности, КПК, результатов CAPA и тенденций может выполняться как в упреждающем порядке, так и реактивно — в ответ на новые выводы, обнаруженные в ходе аудита, сбоев или отзывы специалистов. Инструменты анализа рисков, такие как показатели производительности/ключевые показатели эффективности и бенчмаркинг (эталонное оценивание, benchmarking), дополняют инструменты измерений при анализе рисков. В то время как анализ производительности помогает в оценке успеха процесса QRM, бенчмаркинг



Рис. 2. Элементы процедуры корректирующих и предупреждающих действий (CAPA)

Fig. 2. Elements of corrective action and preventive action (CAPA)

Таблица 6. Факторы риска(ов) для различных критических показателей качества таблетированных лекарственных форм

Table 6. Risk factors for various critical quality attributes of tablet dosage forms

Объект анализа риска(ов) Risk analysis object	КПК и КПП, на которые влияют факторы риска(ов) CQAs and CPAs affected by risk factors	Факторы риска(ов) Risk factors
Фармацевтическая субстанция API	Растворимость, однородность содержания, стабильность, содержание примесей, идентификация Solubility, content uniformity, stability, impurity content, identification	Размер частиц, влажность, полиморфизм, растворимость, стабильность, остаточный растворитель, солевая форма Particle size, humidity, polymorphism, solubility, stability, residual solvent, salt form
Наполнитель Filler	Испытание «растворение», однородность дозирования, степень сыпучести Dissolution test, uniformity of dosing, degree of looseness	Марка, размер частиц, насыпная плотность Grade, particle size, bulk density
Дезинтегрант Disintegrant	Испытание «растворение», время распадаемости, твердость Dissolution test, disintegration time, hardness	Вид, количество ВВ Type, amount of excipients
Смазывающее ВВ Lubricating excipients	Испытание «растворение», внешний вид, прочность таблеток на раздавливание, на истираемость, совместимость компонентов Dissolution test, appearance, crushing strength of tablets, abrasion resistance, compatibility of components	Вид, количество ВВ Type, amount of excipients
Смешивание Mixing	Однородность дозирования, количественное определение Uniformity of dosing, quantification	Скорость разделителя, скорость вращения лопастей, усилие сдвига, размер частиц лекарственного средства, потеря в массе при высушивании Separator speed, blade rotation speed, shear force, API's particle size, weight loss during drying
Опудривание Lubrication	Испытание «растворение», время распадаемости, твердость, внешний вид Dissolution test, disintegration time, hardness, appearance	Количество смазывающего ВВ, скорость перемешивания, продолжительность операции Amount of lubricating excipients, mixing rate, duration of operation
Прессование Tablet compression	Испытание «растворение», время распадаемости, внешний вид, прочность таблеток, однородность дозирования Dissolution test, disintegration time, appearance, tablet strength, uniformity of dosing	Усилие прессования, скорость прессования, скорость подачи, гранулометрический состав Compaction force, compaction speed, feed speed, granulometric composition
Влажная грануляция Wet granulation	Размер частиц, гидролитическая деструкция, прочность гранул, степень сыпучести, прессуемость таблеток, время распадаемости, однородность дозирования, испытание «растворение», слипание частиц, разрушение верхнего слоя прессованной таблетки («capping») Particle size, hydrolytic degradation, granule strength, degree of looseness, tablet compressibility, disintegration time, uniformity of dosing, dissolution test, particle sticking, fracture of the top layer of the compressed tablet («capping»)	Выбор связующего, уровень связующего, скорость добавления воды, время добавления воды, скорость вращения крыльчатки, количество воздуха, скорость распыления, давление распыляющего воздуха и время сушки Binder selection, binder level, water addition rate, water addition time, impeller rotation speed, air amount, spray rate, spray air pressure and drying time
Сухая грануляция/брикетирование Dry granulation/roller compaction	Гранулометрический состав, прочность таблетки, растворение, однородность дозирования и т. д. Granulometric composition, tablet strength, dissolution, uniformity of dosing, etc.	Усилие валька, зазор между вальками, скорость валька, скорость и объем подачи, скорость винта, скорость смешивания, размер сита для гранулирования Rolling force, roll gap, roll speed, feed speed and volume, screw speed, mixing speed, granulation screen size
Процесс распылительной сушки Spray-drying process	Размер частиц, выход, влажность, количество «пылевой» фракции порошка, индекс прессуемости, коэффициент Хауснера, прессуемость и т. д. Particle size, yield, humidity, amount of powder dust fraction, compressibility index, Hausner coefficient, compressibility, etc.	Температура на входе, скорость подачи и скорость распыления, давление атомизации Inlet temperature, feed rate and spray rate, atomization pressure

Примечание. КПК — критические показатели качества; КПП — критические показатели процесса; ВВ — вспомогательные вещества.

Note. CQAs — critical quality attributes; CPAs — critical process attributes; API — active pharmaceutical ingredient.

сравнивает производительность процесса с эффективностью зарекомендовавшего себя процесса [26].

Анализ рисков постоянно выполняется в течение жизненного цикла ЛП. Результатом пересмотра может стать постоянное улучшение характеристик продукта и развитие процесса регулирования КПК.

Заключение

В руководящих документах ICH Q9 описаны основные инструменты для идентификации, анализа и оценки рисков, которые непосредственно связаны с задачами ЦПКП разрабатываемого ЛС. Среди методов анализа риска(ов) следует выделить РНА, FMEA/FMECA, FTA, НАССР, а также методы, которые применяются как вспомогательные, например диаграммы Парето, Ишикавы («рыбья кость»), имеющие достоинства и недостатки, связанные со специфичностью методов для определенных задач. Все перечисленные методы оценки риска(ов) дополняются инструментами CAPA, RCA, DOE, математического планирования и моделирования и являются неотъемлемой частью проектного поля и системы фармацевтической разработки. Развитие этих инструментов, совершенствование подходов к рациональному планированию и анализу экспериментальных данных в сочетании с развитием анализа данных, в том числе больших массивов данных, способны

обеспечить не только сокращение затрат на фармацевтическую разработку, но и надежность фармацевтической системы качества и безопасность ЛС на протяжении всех этапов жизненного цикла ЛП. Ключевую роль в достижении поставленных целей играет оценка КПК фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, полупродуктов, упаковочных материалов с установлением соответствующих спецификаций. Оценка КПК помогает определить меры управления и корректировки изменчивого процесса в рамках проектного поля.

Однако описанная в ICH Q9 система QRM имеет и ряд недостатков, например высокую зависимость от субъективных оценок специалистов, необъективность многих инструментов идентификации и анализа рисков (мозговой штурм, интервью). Данные недостатки частично исправляются такими приемами, как анонимная оценка в методе Дельфи или введение НПР для перевода качественных характеристик в количественные и понимания необходимости снижения тех или иных видов опасностей для КПК. Кроме того, упомянутые приемы показывают необходимость развития статистических, независимых от экспертов количественных методов оценки риска(ов) как для отдельной технологической операции или аппарата, так и всей технологической цепочки и фармацевтической разработки ЛП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ICH Q8. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Geneva, 2005. 19 p.
2. Food and Drug Administration CDER. Guidance for industry, Q8 (R2) pharmaceutical development. 2009. 25 p.
3. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Topic Q9: Quality Risk Management, ICH. Geneva, Switzerland, 2005. 20 p.
4. Quality risk management (ICH Q9). 2011. EMA/INS/GMP/79766/2011. Available at: <https://www.inspiredpharma.com/wp-content/uploads/2012/03/ich-9.pdf>.
5. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Topic Q10: Pharmaceutical Quality System. Geneva, 2011. 18 p.
6. AS/NZS ISO 31000. Risk management – Principles and guidelines. International Organization for Standardization. 2009. Available at: http://globaltraining.edu.au/global_training_institute/Resource_Library/Australian_Standards/AS_NZS_ISO_31000-2009_Risk_management_-_Principles_and_guidelines.pdf.
7. ГОСТ Р ИСО 31000–2019 Менеджмент риска. Принципы и руководство. М.: Стандартинформ, 2020. 14 с. Доступно по: <https://pqm-online.com/assets/files/lib/std/gost-r-iso-31000-2019.pdf>. ISO 31000:2019 Risk management. Principles and guidelines. Moscow: Standartinform, 2020. 14 p. (In Russ.). <https://pqm-online.com/assets/files/lib/std/gost-r-iso-31000-2019.pdf>.
8. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Особенности фармацевтической разработки лиофилизата ГК-2 для парентерального применения. Российский биотерапевтический журнал 2018;17(4):81–90. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-81-90
9. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseyev K.V. et al. Features pharmaceutical development lyophilisate GK-2 for parenteral use. Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2018;17(4):81–90. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-81-90
10. O'Malley P. Consuming risks: harm minimization and the government of 'drug-users'. In: Governable places. Ed. by R. Smandych. Routledge, 2019. P. 191–214. DOI: 10.4324/9780429427114-8
11. Ferdosi M., Rezayatmand R., Molavi Taleghani Y. Risk management in executive levels of healthcare organizations: insights from a scoping review. Risk Manag Healthc Policy 2020; 13:215–43. DOI: 10.2147/RMHP.S231712
12. Cooper R.G. The drivers of success in new-product development. Industr Market Manag 2019;76:36–47. DOI: 10.1016/j.indmarman.2018.07.005
13. Okan S.Ü., Acar H.H., Gümüş S., Ergenç İ. Evaluation of the risks in wood harvesting activities by the preliminary hazard analysis (PHA). İleri Teknoloji Bilimleri Dergisi 2019;8(2):66–73.
14. Subriadi A.P., Najwa N.F. The consistency analysis of failure mode and effect analysis (FMEA) in information technology risk assessment. Heliyon 2020;6(1):e03161. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03161
15. Press D. Guidelines for failure modes and effects analysis for medical devices. CRC Press, 2018. 190 p.

15. Ruijters E., Stoelinga M. Fault tree analysis: a survey of the state-of-the-art in modeling, analysis and tools. *Computer Sci Rev* 2015;15:29–62. DOI: 10.1016/j.cosrev.2015.03.001
16. Signoret J.P., Leroy A. Hazard and operability study (HAZOP). In: *Reliability assessment of safety and production systems: analysis, modelling, calculations and case studies*. Springer, Cham, 2021. P. 157–164. DOI: 10.1007/978-3-030-64708-79
17. Gehring K.B., Kirkpatrick R. Hazard analysis and critical control points (HACCP). In: *Food safety engineering*. Ed. by A. Demirci, H. Feng, K. Krishnamurthy. Springer, Cham, 2020. P. 191–204. DOI: 10.1007/978-3-030-42660-6_8
18. Mazumder S., Pavurala N., Manda P. et al. Quality by Design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films. *Int J Pharm* 2017;527(1–2):151–60. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.048
19. Jaberidoost M., Olfat L., Hosseini A. et al. Pharmaceutical supply chain risk assessment in Iran using analytic hierarchy process (AHP) and simple additive weighting (SAW) methods. *J Pharm Policy Pract* 2015;8(1):1–10. DOI: 10.1186/s40545-015-0029-3
20. Luciani F., Galluzzo S., Gaggioli A. et al. Implementing quality by design for biotech products: Are regulators on track? *MAbs* 2015;7(3):451–5. DOI: 10.1080/19420862.2015.1023058
21. Politis S.N., Colombo S., Colombo P., Rekkas D.M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Dev Ind Pharm* 2017;43(6):889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672
22. Rodríguez C., Ortiz I., Martínez I. Locally and maximin optimal designs for multi-factor nonlinear models. *Statistics* 2015;49(5):1157–68. DOI: 10.1080/02331888.2014.922562
23. Wichman K., Greenall J. Using root cause analysis to determine the system-based causes of error. *Canadian Farm J* 2006;139(3):63–5. DOI: 10.1177/171516350613900314
24. Peerally M.F., Carr S., Waring J., Dixon-Woods M. The problem with root cause analysis. *BMJ Qual Saf* 2017;26(5):417–22. DOI: 10.1136/bmjqs-2016-005511
25. Hussain T., Eskildsen J.K., Edgeman R. The intellectual structure of research in ISO 9000 standard series (1987–2015): a bibliometric analysis. *Total Qual Manag Business Excellence* 2020;31(11–12):1195–224. DOI: 10.1080/14783363.2018.1469977
26. ГОСТ ISO 14971–2011 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям. *ISO 14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices*. (In Russ.).

Вклад авторов

С.В. Тишков: получение материала исследования, написание текста статьи;
 Е.В. Бlynская: разработка дизайна исследования, обобщение материала исследования;
 К.В. Алексеев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 В.К. Алексеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ материала.

Author's contributions:

S.V. Tishkov: obtaining research material, article writing;
 E.V. Blynskaya: development of research design, generalization of research material;
 K.V. Alekseev: development of research design, analysis of the data obtained;
 V.K. Alekseev: review of publications on the topic of the article, analysis of the material.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Тишков / S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>
 Е.В. Бlynская / E.V. Blynskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>
 К.В. Алексеев / K.V. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-3506-9051>
 В.К. Алексеев / V.K. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-3542-0024>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 31.10.2022. Принята к публикации: 04.12.2022.

Article received: 31.10.2022. Accepted for publication: 04.12.2022.