

УДК 368.025.6

<https://doi.org/10.32686/1812-5220-2023-20-1-78-86>

ISSN 1812-5220

© Проблемы анализа риска, 2023

Совершенствование процесса управления рисками при входном контроле сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов

Шефатов П. В. *

ПАО «Красфарма»,
660042, Россия, г. Красноярск,
ул. 60 лет Октября, д. 2

Орлов А. С.,

Санкт-Петербургский
государственный химико-
фармацевтический
университет Министерства
здравоохранения Российской
Федерации,
197022, Россия,
г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14

Аннотация

В статье представлено обоснование разработки комплекса мер, способствующих совершенствованию процедуры управления рисками при проведении входного контроля исходного сырья и материалов, поступающих на фармацевтическое предприятие. Рассмотрены основные методы и особенности управления рисками при проведении входного контроля исходного сырья и материалов, поступающих на фармацевтическое предприятие. Представлены результаты анализа рисков при входном контроле на фармацевтическом предприятии, проведено ранжирование выявленных рисков по степени и вероятности возникновения. Сформулированы рекомендации по совершенствованию процесса управления рисками при входном контроле сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов.

Ключевые слова: входной контроль сырья; фармацевтическое предприятие; анализ рисков; управление рисками для качества; методы оценки рисков.

Для цитирования: Шефатов П. В., Орлов А. С. Совершенствование процесса управления рисками при входном контроле сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов // Проблемы анализа риска. 2023. Т. 20. № 1. С. 78—86, <https://doi.org/10.32686/1812-5220-2023-20-1-78-86>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Improving the Risk Management Process in the Input Control of Raw Materials Used in the Production of Medicines

Pavel V. Shefatov*,

PJSC "Kraspharma",
60 let Oktyabrya str., 2,
Krasnoyarsk, 660042, Russia

Alexander S. Orlov,

Saint-Petersburg State
Chemical and Pharmaceutical
University,
Professora Popova str., 14,
St. Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The article presents the rationale for the development of a set of measures that contribute to the improvement of the risk management procedure during the input control of raw materials and materials entering the pharmaceutical enterprise. The main methods and features of risk management during the input control of raw materials and materials entering the pharmaceutical enterprise are considered. The results of the risk analysis at the entrance control at the pharmaceutical enterprise are presented, the ranking of the identified risks according to the degree and probability of occurrence is carried out. Recommendations are formulated to improve the risk management process during the input control of raw materials used in the production of medicines.

Keywords: input control of raw materials; pharmaceutical enterprise; risk analysis; quality risk management; risk assessment methods.

For citation: Shefatov P.V., Orlov A.S. Improving the risk management process in the input control of raw materials used in the production of medicines // Issues of Risk Analysis. 2023;20(1):78-86, (In Russ.), <https://doi.org/10.32686/1812-5220-2023-20-1-78-86>

The authors declare no conflict of interest.

Содержание

Введение

1. Материалы и методы

2. Результаты обсуждения

Заключение

Литература

Введение

Целью входного контроля исходного сырья, который осуществляется для каждой партии, является подтверждение соответствия нормативным требованиям (требованиям спецификации) [1]. Управление рисками при проведении входного контроля исходного сырья и материалов, поступающих на фармацевтическое предприятие, позволяет упростить и уменьшить количество хаотичных движений, связанных с контролем без потери гарантий качества препарата. Входной контроль качества, основанный на оценке рисков, заключается в том, чтобы на каждом этапе обеспечивался контроль только критических показателей качества. Под критическим показателем качества продукта понимается физическое, химическое или биологическое свойство, выход которого за пределы установленной спецификации может привести к серьезным последствиям для потребителя.

Большинство фармацевтических компаний уже пришли к пониманию того, что не все показатели качества и параметры процесса нужны и одинаково важны для получения убедительных доказательств качества выпускаемой продукции. Однако для понимания того, каким именно показателям качества и параметрам процесса требуется уделить повышенное внимание, необходимо провести дополнительное исследование.

Современный подход к оценке рисков при входном контроле должен предполагать осуществление следующих мероприятий [2]:

- 1) изучение природы изменчивости (вариации), которая присуща создаваемому продукту;
- 2) определение критических показателей качества;
- 3) определение зависимости изменчивости критических параметров качества от изменчивости критических параметров процесса;
- 4) формирование стратегии контроля качества.

Эффективная организация входного контроля и применение процедуры управления рисками могут существенно снизить вероятность поступления в производство сырья и материалов несоответствующего качества [3]. Однако процедура управления рисками при входном контроле сырья, используемого в производстве лекарственных

средств, в настоящее время является недостаточно разработанной [4].

В связи с этим актуальной является разработка организационно-управленческих решений, способствующих совершенствованию деятельности по управлению рисками при входном контроле сырья, используемого в фармацевтическом производстве [5].

1. Материалы и методы

В качестве объекта исследования выбран процесс входного контроля исходного сырья и материалов, поступающих на предприятие ПАО «Красфарма». Предметом исследования является процесс проведения анализа рисков при формировании системы входного контроля. Анализ рисков был проведен с использованием ретроспективного анализа существующих проблем на фармацевтических предприятиях в области входного контроля. Для оценки рисков (ранжирования) при входном контроле качества сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов, использовалась система количественной оценки [6].

К основным методам оценки рисков при входном контроле качества можно отнести методы анализа видов и последствий отказов (FMEA), анализа видов, последствий и критичности отказов (FMECA), анализа дерева отказов (FTA), анализа опасностей и критических контрольных точек (НАССР), исследования опасности и работоспособности (HAZOP), предварительного анализа опасностей (РНА) [7].

2. Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проводился анализ существующих проблем при входном контроле исходного сырья и материалов, который показал, что наиболее остро стоят следующие вопросы: нерепрезентативность пробы; вероятность возникновения брака при контроле уже готовой продукции, причиной чего может являться недостаточный объем испытаний; высокие затраты как трудовых, так и материальных ресурсов на проведение входного контроля.

На следующем этапе были изучены принципы управления рисками на фармацевтическом пред-

Таблица. Результаты анализа рисков при входном контроле сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов, на ПАО «Красфарма»*

Table. Results of risk analysis during incoming control of raw materials used in the manufacture of medicinal products at PJSC "Krasfarma"

№ п/п	Наименование показателя	Частота возникновения, % (общий по всем видам сырья)	Возможные причины	Уровень риска, присвоенный в результате оценки риска	Мероприятия по контролю риска
1	2	3	4	5	6
1	Удельное вращение	10,4	Недостаточно чистая лабораторная посуда	32 Высокий	Наличие процедуры мытья и сушки лабораторной посуды, наличие контроля чистоты лабораторной посуды. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя
			Неправильно приготовленный реактив (эталон мутности)	24 Высокий	Наличие в лаборатории должности препаратора, обученного в соответствии с учебными программами. Ведение записи процесса приготовления реактивов. Ежедневный контроль за сроками годности реактивов
			Неправильная работа оборудования	24 Высокий	Наличие процедуры калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Проведение периодической поверки оборудования. Наличие процедур OOT и OOS
2	Легко обугливаемые вещества	10	Неправильно приготовленный реактив (эталон цветности)	24 Высокий	В протоколе анализа указан нормативный документ, в соответствии с которым должен быть выполнен анализ. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя
			Недостаточно чистая лабораторная посуда	27 Высокий	Наличие в лаборатории должности препаратора, обученного в соответствии с учебными программами. Ведение записи процесса приготовления реактивов. Ежедневный контроль за сроками годности реактивов
3	Потеря в массе при высушивании	9,7	Неправильная работа оборудования	24 Высокий	Наличие процедуры калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Проведение периодической поверки оборудования. Наличие процедур OOT и OOS
4	Вода	9,2	Неправильная работа оборудования	24 Высокий	Наличие процедуры калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Проведение периодической поверки оборудования. Наличие процедур OOT и OOS
			Неправильные параметры установки настроек оборудования	18 Средний	Наличие инструкций по эксплуатации на каждую единицу оборудования / измерительных приборов. Наличие журналов калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя (контроля достоверности результатов анализов). Управление OOS, OOT
			Превышен допустимый интервал установки титра	18 Средний	Интервалы проверки строго прописаны, ведется журнал установки титра, на приборе имеется маркировка с указанием даты

* В таблице представлены только показатели, имеющие высокую вероятность возникновения, и причины с высокими и средними рисками.

Окончание таблицы

Таблица. Результаты анализа рисков при входном контроле сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов, на ПАО «Красфарма»*

№ п/п	Наименование показателя	Частота возникновения, % (общий по всем видам сырья)	Возможные причины	Уровень риска, присвоенный в результате оценки риска	Мероприятия по контролю риска
1	2	3	4	5	6
5	рН	8,5	Недостаточно чистая лабораторная посуда	27 Высокий	Наличие процедуры мытья и сушки лабораторной посуды, наличие контроля чистоты лабораторной посуды. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя
			Неправильная работа оборудования	24 Высокий	Наличие процедуры калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Проведение периодической поверки оборудования. Наличие процедур OOT и OOS
6	Количественное определение	7,8	Недостаточно чистая лабораторная посуда	27 Высокий	Наличие процедуры мытья и сушки лабораторной посуды, наличие контроля чистоты лабораторной посуды. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя
			Неправильная работа оборудования	24 Высокий	Наличие процедуры калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Проведение периодической поверки оборудования. Наличие процедур OOT и OOS
7	Сульфатная зола	7,5	Недостаточно чистая лабораторная посуда	27 Высокий	Наличие процедуры мытья и сушки лабораторной посуды, наличие контроля чистоты лабораторной посуды. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя
			Недостаточное время для сжигания	24 Высокий	Конечная точка анализа определяется визуально — на личном опыте аналитика
8	Сульфаты	6,7	Недостаточно чистая лабораторная посуда	27 Высокий	Наличие процедуры мытья и сушки лабораторной посуды, наличие контроля чистоты лабораторной посуды. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя
			Неправильно приготовленный реактив (эталон цветности)	24 Высокий	Наличие в лаборатории должности препаратора, обученного в соответствии с учебными программами. Ведение записи процесса приготовления реактивов. Ежедневный контроль за сроками годности реактивов
9	Цветность	3,8	Недостаточно чистая лабораторная посуда	27 Высокий	Наличие процедуры мытья и сушки лабораторной посуды, наличие контроля чистоты лабораторной посуды. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя
			Неправильно приготовленный реактив (эталон цветности)	24 Высокий	Наличие в лаборатории должности препаратора, обученного в соответствии с учебными программами. Ведение записи процесса приготовления реактивов. Ежедневный контроль за сроками годности реактивов
			Ошибка в количестве пробы, взятой для анализа	18 Средний	Наличие в протоколах анализа количества вещества, необходимого для анализа, ссылки на методику. Наличие процедуры OOT, наличие процедуры проверки заполненных протоколов анализа вторым лицом

приятии, а также нормативная документация, регламентирующая применение тех или иных методов анализа риска в различных областях. Было выявлено, что на любом фармацевтическом предприятии должна функционировать система управления рисками для качества, в рамках которой должен быть разработан систематизированный процесс оценки, контроля, донесения и пересмотра рисков для качества лекарственного препарата на протяжении всего его жизненного цикла.

Далее были проведены анализ и оценка рисков процедуры входного контроля исходного сырья, а также оценена вероятность возникновения несоответствий и отклонений от трендов по каждому показателю качества. На заключительном этапе анализа рисков были описаны предупреждающие действия для минимизации последствий и/или вероятности их возникновения. В таблице представлены данные проведенного исследования.

При ранжировании уровня риска использовалась балльная система оценки уровня риска. Выявленные риски оценивались по трем параметрам — вероятность возникновения, тяжесть вреда и способность к выявлению, причем по каждому параметру выставались баллы от 1 до 5. Балльная оценка проводилась с использованием следующей формулы:

$$\text{Балльная оценка риска (БОР)} = P \times S \times D,$$

где P — вероятность возникновения;

S — серьезность последствий;

D — сложность выявления.

На основании полученных данных определялись необходимые мероприятия по управлению рисками в зависимости от присвоенного ранга риска:

- БОР < 16: риск низкий, контроль за рисками данного уровня осуществляется фармацевтической системой качества (ФСК);
- БОР от 16 до 23: риск средний, контролируется ФСК и контролем производства готовой продукции (внутрипроизводственный контроль, приемочный контроль);
- БОР > 23: высокий риск, требуются процедуры по контролю и снижению риска.

На основе проведенной работы по анализу и оценки рисков была разработана блок-схема про-

цесса анализа рисков при входном контроле исходного сырья (рисунок).

В результате проделанной работы по анализу и оценке рисков можно сделать вывод о том, что наименее стабильными показателями качества являются цветность, прозрачность, удельное вращение, вода (методом К. Фишера и методом потери в массе при высушивании), рН. Данные показатели сильно зависят от условий и методов проведения анализа. Анализ по данным показателям следует проводить в каждой партии, при наблюдении за стабильностью контролировать изменение на каждый срок изъятия.

К возможным причинам отклонений можно отнести чистоту лабораторной посуды, хранение и правильность приготовления реактивов, а также нарушение требований нормативной документации. Для минимизации уровня риска необходимо внедрять процесс автоматической мойки посуды, также необходимо провести валидацию посудомоечной машины и самой процедуры очистки и сушки лабораторной посуды, для проведения этих процедур рекомендуется осуществлять валидацию используемой в лаборатории системы очистки воды для лабораторного анализа и контролировать критичные показатели качества ежедневно. В лаборатории должна быть разработана стандартная операционная процедура по приготовлению и хранению реактивов с учетом всех требований руководящих документов, должна быть оформлена процедура контроля за сроками годности и условиями хранения реактивов и за периодической проверкой поправочных коэффициентов (при необходимости), необходимо назначить ответственное лицо. Для предотвращения нарушений требований нормативной документации исполнителями необходимо разработать на каждый вид анализа контрольную процедуру, проводить валидацию аналитических методов, а также должна быть разработана процедура периодического внутрилабораторного контроля работы исполнителей, периодически должны проводиться технологический инструктаж и обучение.

Для контроля и минимизации отклонений при входном контроле необходимы процедура контроля трендов и процедуры расследования при получении результатов OOS и OOT.

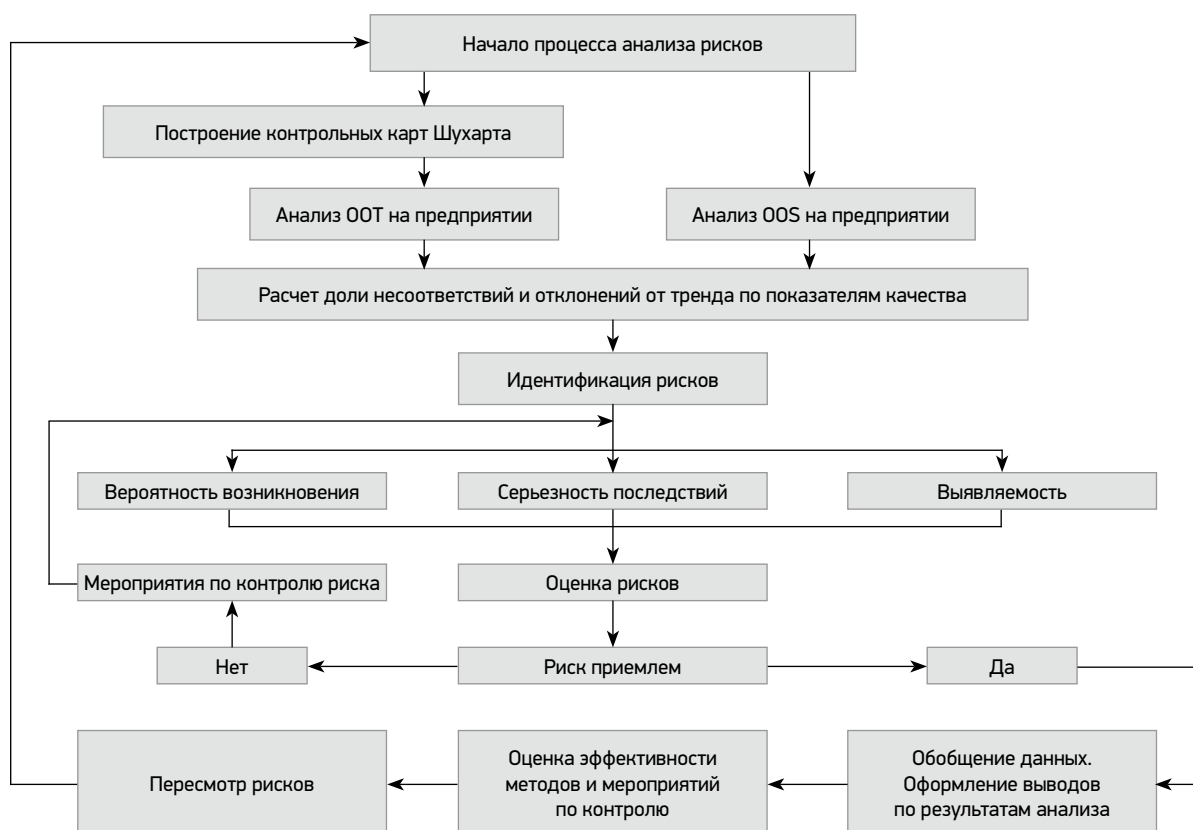


Рисунок. Блок-схема процесса анализа рисков при входном контроле исходного сырья

Figure. Flow diagram of the process of risk analysis during incoming control of feedstock

Для снижения уровня риска предлагаются следующие рекомендации по минимизации риска в зависимости от фактора:

- неоднородность партии: наличие утвержденных СОП по проведению отбора проб, содержащих порядок отбора для обеспечения репрезентативности отбираемых проб с регулярным контролем изменений. Работа с утвержденными поставщиками;
- ошибка при отборе проб: наличие утвержденных СОП по проведению отбора проб, содержащих порядок отбора. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя;
- отклонение от методики выполнения анализа: в протоколе анализа указан нормативный документ, в соответствии с которым должен быть выполнен анализ. Обучение персонала с проведением аттестации.

Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя;

- проба нерепрезентативна: наличие утвержденных СОП по проведению отбора проб, содержащих порядок отбора для обеспечения репрезентативности отбираемых проб с регулярным контролем изменений. Работа с утвержденными поставщиками. Управление ООС, ООТ;
- ошибка в количестве пробы, взятой для анализа: наличие в протоколах анализа количества вещества, необходимого для анализа, ссылки на методику. Наличие процедуры ООТ, наличие процедуры проверки заполненных протоколов анализа вторым лицом;
- параметры окружающей среды не соответствуют требованиям спецификации: проведение ежедневного климатического контроля в помещении. Наличие процедур ООТ и ООС;

- нарушение требований нормативной документации: в протоколе анализа указан нормативный документ, в соответствии с которым должен быть выполнен анализ. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя;

- недостаточно чистая лабораторная посуда: наличие процедуры мытья и сушки лабораторной посуды, наличие контроля чистоты лабораторной посуды. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя;

- неправильно приготовленные реактивы: наличие в лаборатории должности препаратора, обученного в соответствии с учебными программами. Ведение записи процесса приготовления реактивов. Ежедневный контроль за сроками годности реактивов;

- неправильная работа оборудования: наличие процедуры калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Проведение периодической поверки оборудования. Наличие процедур ООТ и ООС;

- неполный перенос навески в ячейку для титрования: наличие валидированных методик с указанием предела повторяемости;

- превышен допустимый интервал установки титра: интервалы проверки строго прописаны, ведется журнал установки титра, на приборе имеется маркировка с указанием даты;

- неправильные параметры установки настроек оборудования: наличие инструкций по эксплуатации на каждую единицу оборудования / измерительных приборов. Наличие журналов калибровки, поверки оборудования / измерительных приборов. Обучение персонала с проведением аттестации. Наличие внутрилабораторного контроля работы исполнителя (контроля достоверности результатов анализов), управление ООС, ООТ.

Заключение

В рамках настоящего исследования был проведен анализ существующих проблем в системе входного контроля, а также выявлено, какие из указанных проблем стоят наиболее остро. В процессе изучения методологии управления рисками на фармацевтическом предприятии было сделано предположение,

что анализ рисков может быть полезен не только в процессе производства лекарственных препаратов, но и в процессе входного контроля качества сырья и материалов. В работе представлены основные процессы системы входного контроля, в которых возможно успешное применение анализа рисков. В результате проведенного анализа установлено, что наиболее критическими показателями качества являются: удельное вращение, легко обугливаемые вещества, потеря в массе при высушивании, вода методом К. Фишера и др. К причинам возможных несоответствий можно отнести чистоту лабораторной посуды, используемой при проведении анализа, неправильную работу оборудования, нарушение при приготовлении или использовании рабочих реактивов и стандартов образцов.

Литература [References]

1. Приказ Минпромторга РФ от 14 июня 2013 г. №916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://base.garant.ru/70451198>. [Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation No. 916 dated June 14, 2013 (as amended by 18.12.2015) "On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice" [Electronic resource]. Access mode: <https://base.garant.ru/70451198>, (In Russ.)]
2. Александров В. А. Фактор субъективности при оценке риска по качеству // Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль. 2011. № 5. С. 116—119. [Aleksandrov V. A. Subjectivity factor in quality risk assessment // Industrial review. Pharmaceutical industry. 2011;(5):116-119, (In Russ.)]
3. Решение от 3 ноября 2016 г. №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>. [Decision of November 3, 2016 No. 77 "On the approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union" [Electronic resource]. Access mode: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>, (In Russ.)]
4. Габитова А. Э., Галынкин В. А. Анализ рисков в производстве лекарственных препаратов // Формула фармации. 2019. Т. 1. № 1. С. 32—37, <https://doi.org/10.17816/phf18552> [Gabidova A., Galynkin V. A unified and simplified flow diagram of the

production of active pharmaceutical ingredients and the finished dosage form // Pharmacy Formulas. 2019;1(1):32-37, (In Russ.), <https://doi.org/10.17816/phf18552>]

5. Третьякова А.Е., Орлов А.С. Совершенствование системы управления качеством на фармацевтическом предприятии за счет внедрения эффективного риск-менеджмента // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24. № 6. С. 100—105, <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-100-105> [Tretyakova A.E., Orlov A.S. Improvement of the quality management system at the pharmaceutical enterprise through the introduction of effective risk management // Medical & Pharmaceutical Journal Pulse. 2022;24(6):100-105, (In Russ.), <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-100-105>
6. Картвелишвили В.М. Риск-менеджмент. Методы оценки риска: Учебное пособие / В.М. Картвелишвили, О.А. Свиридова. Москва: ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова», 2017. 120 с. [Kartvelishvili V.M. Risk management. Risk assessment methods: textbook / V.M. Kartvelishvili, O.A. Sviridova. Moscow: FSBEI HE "REU named after G. V. Plekhanov", 2017. 120 p., (In Russ.)]
7. ГОСТ Р ИСО 31000-2010/ISO 31000:2019 Менеджмент риска. Принципы и руководство. М.: Стандартинформ, 2020 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200170125>. [GOST R ISO 31000-2010/ISO 31000:2019 Risk Management. Principles and guidance. M.: Standardinform, 2020 [Electronic resource]. Access mode: <https://docs.cntd.ru/document/1200170125>, (In Russ.)]

Сведения об авторах

Шефатов Павел Владимирович: начальник контрольно-аналитической лаборатории отдела контроля качества ПАО «Красфарма»

Количество публикаций: 6

Область научных интересов: управление рисками в сфере фармацевтического производства

Контактная информация:

Адрес: 660042, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2
pavel.shefatov@spscpu.ru

Орлов Александр Сергеевич: кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Количество публикаций: 87, в т.ч. 22 в журналах ВАК

Область научных интересов: стратегические решения в сфере ценообразования на лекарственные препараты, ценовые исследования на фармацевтическом рынке, управление рисками в промышленном производстве

ResearcherID: AAD-2854-2022

ORCID: 0000-0002-1467-6234

Контактная информация:

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14
alexander.orlov@pharminnotech.com

Статья поступила в редакцию: 22.09.2022

Одобрена после рецензирования: 28.11.2022

Принята к публикации: 02.12.2022

Дата публикации: 28.02.2023

The article was submitted: 22.09.2022

Approved after reviewing: 28.11.2022

Accepted for publication: 02.12.2022

Date of publication: 28.02.2023