

В.В. Береговых¹, О.Р. Спицкий²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

² ООО «ННЕ Фармаплан», Москва, Российская Федерация

Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии в производстве лекарственных средств

Для изучения возможного влияния различных факторов на качество лекарственного средства при переносе технологии использован подход на основе оценки рисков. Предложена общая схема по проведению анализа рисков при переносе технологии от фармацевтической разработки до коммерческого выпуска продукта. При переносе технологии на крупномасштабное промышленное производство необходимо предварительное изучение и моделирование проведения процесса производства в новых реальных условиях. Определяющим фактором в анализе рисков является технологический процесс производства, который в наибольшей степени влияет на качество и характеристики производимого продукта. Другие важные факторы связаны с обращающимися в производстве материалами и продуктами, а также с окружающими условиями производства, такими как помещения, оборудование, персонал. Показано использование подхода на основе рисков при проектировании многоцелевого производства лекарственных средств с применением количественного метода анализа рисков RAMM (Risk Analysis and Mitigation Matrix).

Ключевые слова: лекарственные средства, перенос технологии, влияние на качество, анализ рисков.
(Вестник РАМН. 2014; 9–10: 117–122)

117

Введение

Перенос технологии соединяет различные этапы жизненного цикла лекарственного средства и сам является важным этапом этого цикла. Главное содержание переноса технологии — передача знаний и информации о продукте и процессе, а его цель состоит в воспроизведении продукта и процесса, которые будут соответствовать требованиям, показателям и параметрам, определенным при фармацевтической разработке лекарственного средства и изложенным в регистрационном досье. Также при переходе к промышленному производству лекарств следует учесть обязательное соблюдение требований к органи-

зации производства и контроля качества лекарственных средств, изложенных в Правилах организации производства и контроля качества лекарственных средств (Правилах надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) [1, 2], а также рассмотренных в более подробных руководствах и пособиях [3]. Особенность этапа переноса технологии состоит в значительном изменении параметров и условий производства продукта и появлении новых факторов, оказывающих влияние на этот процесс и непосредственно на сам продукт. При переносе технологии следует учесть эти изменения и факторы, а также доказать, что они не оказывают неблагоприятного влияния на качество продукта, и пере-

V.V. Beregovykh¹, O.R. Spitskiy²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

² «NNE Pharmaplan», Moscow, Russian Federation

Application of Risk-Based Approach for Determination of Critical Factors in Technology Transfer of Production of Medicinal Products

Risk-based approach is used for examination of impact of different factors on quality of medicinal products in technology transfer. A general diagram is offered for risk analysis execution in technology transfer from pharmaceutical development to production. When transferring technology to full-scale commercial production it is necessary to investigate and simulate production process application beforehand in new real conditions. The manufacturing process is the core factor for risk analysis having the most impact on quality attributes of a medicinal product. Further important factors are linked to materials and products to be handled and manufacturing environmental conditions such as premises, equipment and personnel. Usage of risk-based approach in designing of multipurpose production facility of medicinal products is shown where quantitative risk analysis tool RAMM (Risk Analysis and Mitigation Matrix) was applied.

Key words: medicinal products, technology transfer, impact on quality, risk analysis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 117–122)

нос технологии проводится с соблюдением обязательных требований.

Переносы технологии могут происходить на разных стадиях жизненного цикла продукции, но наибольшее значение они имеют в следующих случаях:

- со стадии разработки на стадию производства,
- с одного производственного участка на другой.

Изменения и факторы в любом варианте переноса технологии связаны с производственными процессами, а также с окружающими условиями производства. Основные различия состоят в объеме и подробностях имеющихся знаний и опыта о продукте и процессе, а также в разнице между исходными и будущими условиями производства. Как правило, в случае выпуска нового продукта или лекарственной формы сведений как о технологическом процессе, так и о будущих условиях его производства еще недостаточно, а масштаб и условия получения продукта на стадии лабораторной разработки или пилотного имеют значительные отличия от промышленного (коммерческого) производства. Однако и в случае уже производимого продукта изменение условий производства может непредсказуемо повлиять на технологический процесс и свойства продукта. Например, в работе А. Webb и соавт. (2010) приведено несколько примеров отклонений параметров процесса от заданных значений, которые были отмечены после переноса технологии на контрактный производственный участок [4].

Многие изменения, происходящие при переносе технологии, хорошо известны и изучены: например, масштабирование процесса, использование оборудования с большей производительностью и наличием встроенных систем очистки и другие. Однако в каждом конкретном случае возможны различные варианты реализации и сочетания этих изменений, что может быть вызвано особенностями технологического процесса, различиями условий эксплуатации оборудования, наличием необходимых инженерных систем, финансовых возможностей, объема выпускаемых серий и т.д. Кроме того, последствия и результаты реализации условий производства и изменений могут различаться для разных продуктов, и всегда существует вероятность того, что они будут отличаться от полученных ранее. Это приводит к необходимости более детального рассмотрения изменений и факторов в каждом конкретном случае переноса технологии, а также связанных с ними рисков, для того чтобы заранее оценить их неблагоприятное влияние на качество продукта в будущем.

Для изучения возможного влияния различных факторов на качество лекарственного средства используется подход на основе оценки рисков, который изложен в документе Международной конференции по гармонизации требований (International Conference for Harmonization, ICH) «Управление рисками для качества» Q9 [5] и включен в Правила GMP Европейского сообщества [1]. Применение этого подхода позволяет идентифицировать и оценивать возможные риски для качества продукции на разных стадиях жизненного цикла лекарственного средства. Он может также успешно использоваться на стадии переноса технологии, поскольку позволяет заранее определить наиболее значительные риски для качества при производстве будущих продуктов, связанные с факторами и изменениями при переносе, и принять меры по устранению или снижению влияния этих рисков на качество планируемых к производству продуктов.

Методы анализа рисков

В связи с вышесказанным, необходимо прежде всего выявить возможные методы анализа рисков для использования при переносе технологии. Согласно документу Q9 [5], при проведении анализа рисков для качества лекарственных средств могут применяться различные методы, например, такие как:

- анализ видов, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effect and Criticality Analysis, FMECA);
- анализ дерева ошибок (Fault Tree Analysis, FTA) [6];
- анализ опасности и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP) [7];
- исследования опасности и пригодности к эксплуатации (Hazard and Operability Studies, HAZOP) [8];
- предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis, PHA).

Также существуют модификации этих методов для применения в разработке и производстве лекарств, предложенные различными международными организациями, такими как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [9], Схема взаимодействия фармацевтических инспекций (Pharmaceutical Inspections Cooperation Scheme, PIC/S) [10] и др. Выбор конкретного метода для оценки рисков определяется разными обстоятельствами, связанными с наличием информации о продукте и процессе, опыта в производстве продукта и др. На начальном этапе, когда еще недостаточно знаний о продукте и процессе, целесообразнее использовать качественные методы анализа. Количественные методы могут дать лучшие результаты для более изученных продуктов и процессов, когда можно на основе экспертного опыта и накопленной информации более или менее точно оценить вероятность наступления того или иного риска, а также тяжесть вреда, т.е. степень воздействия на качество продукта.

Наиболее распространенные методы количественной оценки рисков основаны на известном стандарте по анализу видов, последствий и критичности отказов (FMECA) [11]. В этом стандарте оценка критичности определяется путем расчета значения приоритетности риска — RPN (risk priority number). Риск в данной ситуации оценивают субъективной мерой тяжести последствий и вероятности возникновения отказа в течение заданного периода времени (используемого для анализа). В некоторых случаях дополнительно выделяют уровень обнаружения отказа для системы в целом. При этом общая мера потенциального риска определяется как:

$$RPN = S \times O \times D,$$

где S — значение тяжести последствий, т.е. степени влияния отказа на систему или пользователя (безразмерная величина), O — вероятность появления отказа для заданного или установленного периода времени (эта величина может быть определена как ранг, а не как фактическое значение вероятности появления отказа), D характеризует обнаружение отказа и представляет собой оценку шанса идентифицировать и устранить отказ до появления последствий для системы или заказчика. Значения D обычно ранжированы в обратном порядке по отношению к вероятности появления отказа или тяжести отказа. Чем выше значение D, тем менее вероятно обнаружение отказа. Более низкая вероятность обнаружения соответствует более высокому значению RPN и более высокой приоритетности отказа [11].

Проведение анализа рисков

Независимо от применяемых методов анализа рисков общая схема его проведения включает в себя следующие этапы:

- анализ системы и идентификация рисков;
- оценка наличия рисков и/или уровня рисков;
- сравнение проанализированных рисков с критериями приемлемости;
- устранение или снижение уровня неприемлемых рисков.

Для учета и включения в анализ рисков всех важных факторов при производстве лекарственного средства следует рассмотреть процесс производства как систему. Анализ этой системы на начальном этапе предполагает ее декомпозицию, т.е. разделение на составляющие и выделение наиболее важных областей производства и составляющих, которые должны быть проанализированы на предмет наличия рисков для качества лекарств. Основой для такого анализа может служить технологическая схема процесса, как это показано, например, в работе М. Jantsch и соавт. [12].

Исходя из нашего практического опыта, в этот список следует включить следующие основные области:

- технологический процесс производства продукции;
- вспомогательные процессы производства;
- материалы, продукты и среды, используемые и обрабатываемые в производстве;
- факторы окружающей среды и условий производства.

Факторы для анализа рисков, входящие в эти области производства лекарств, представлены на рис. 1.

Технологический процесс производства при анализе рисков не случайно стоит на первом месте, т.к. он в наибольшей степени влияет на характеристики производимого продукта, т.е. его качество. Один и тот же продукт может быть получен с применением разных технологических процессов. В качестве примера можно назвать получение таблетной массы при помощи сухой или влажной грануляции. Вспомогательные процессы, не связанные с преобразованием исходных материалов в продукт, также могут непосредственно и опосредованно влиять на качество, как, например, подготовка тары для фасовки инъекционных растворов, от которой зависит достижение стерильности готового продукта. Риски для качества продукции связаны как с самими операция-

ми технологического процесса и их параметрами, так и с возможными отклонениями от заданных параметров в процессе производства.

К моменту переноса технологии с разработки на производство свойства продукта уже достаточно изучены, т.к. это обязательное условие регистрации лекарственного средства. В то же время технологический процесс разработан пока только в пилотном масштабе. Применяемое оборудование на этой стадии значительно отличается от используемого в будущем промышленном производстве. Производство в пилотном масштабе не требует организации поточности процесса, создания окружающих условий, обеспечивающих защиту продукта, а также соблюдения надлежащей гигиены и процедур переобедания персонала, которые необходимы в крупномасштабном производстве. Во многих случаях пилотное производство продукции может быть организовано в одном помещении в условиях изоляции всей технологической линии, что значительно облегчает поддержание надлежащих окружающих условий и устраняет необходимость многих вспомогательных процессов. Однако при переносе этой технологии на крупномасштабное промышленное производство необходимо предварительное изучение и моделирование проведения процесса производства в новых реальных условиях.

Именно поэтому в отношении переноса технологии следует рассмотреть риски, связанные с изменениями процесса в результате масштабирования, применения нового оборудования, введения новых методов внутрипроизводственного контроля и т.д. Это важно как для технологического, так и для вспомогательных процессов.

Другие важные факторы с точки зрения анализа рисков связаны с обрабатываемыми в производстве материалами и продуктами и с окружающими условиями производства, такими как помещения, оборудование, персонал. От качества исходных и упаковочных материалов в большой степени зависит качество конечного продукта, что подтверждено многочисленными требованиями в Правилах GMP к материалам и обращению с ними в производстве, перечисленными в Главе 5 [1]. Чистые среды (вода очищенная, вода для инъекций, чистый пар, чистый сжатый воздух) играют такую же роль для качества, как и исходные материалы, особенно для стерильных лекарственных средств и препаратов, содержащих воду. Точно так же важно учитывать производство

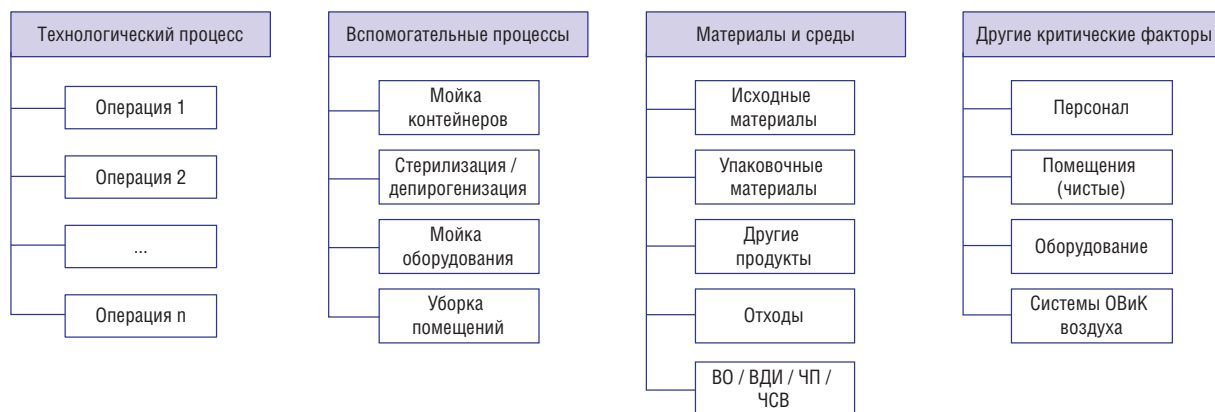


Рис. 1. Декомпозиция системы для анализа рисков.

Примечание. ВО — вода очищенная, ВДИ — вода для инъекций, ЧП — чистый пар, ЧСВ — чистый сжатый воздух, ОВиК — отопительные, вентиляционные и кондиционирующие системы

других продуктов на одном участке и оборудовании, т.к. перекрестное загрязнение в производстве представляет собой один из главных рисков для качества лекарственных препаратов [1].

Поскольку одним из основных факторов риска для качества в производстве лекарственных средств является загрязнение продукции, то основные источники загрязнения также должны быть включены в объем анализа рисков. К этим источникам относятся персонал, окружающая среда помещений для производства, включая систему отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (ОВиК), а также оборудование и способы его очистки [1].

При проведении рисков критические факторы должны быть изучены с точки зрения возможных рисков влияния на качество. Идентификация риска касается вопроса: «Что может пойти неправильно?», ответ на который, в свою очередь, определяет возможные последствия. Например, для идентификации рисков в операции стерилизующей фильтрации раствора продукта проверяются наличие и уровень риска по следующим вопросам:

- свойства фильтрующего материала (пористость, емкость, адсорбция продукта);
- нарушение целостности фильтра;
- стерильность системы фильтрации;
- нарушение герметичности системы при фильтрации;
- бионагрузка фильтруемого раствора;
- возможное отклонение параметров фильтрации (давление, скорость) от заданных значений.

При оценке рисков разработаны и имеют применение в практике различные подходы и приемы. Иногда анализ рисков не касается окончательных последствий вреда для качества при применении лекарства, а ограничивается определением соблюдения или нарушения требований к качеству и производству, изложенных в спецификации продукта и в Правилах GMP (качественная оценка рисков) [1]. Также для упрощения количественной оценки рисков разработаны различные таблицы ранжирования параметров риска по определенной шкале и влияния сопутствующих факторов на оцениваемый уровень риска. Например, в методе, разработанном PIC/S [10], в качестве коэффициента, влияющего на оценку общего риска, необходимо принимать во внимание опыт, полученный организацией в отношении системного окружения и подтверждение соответствия регуляторным требованиям в течение определенного периода. Также риск для конкретного продукта учитывает опыт организации в работе с данным продуктом и некоторые свойства самого продукта.

Проведенная оценка позволяет выделить риски, которые выходят за рамки установленных критериев приемлемости. В случае применения качественных методов в эту категорию попадают все выявленные риски, приводящие к нарушению установленных требований в отношении качества продуктов и эффективности процессов, большинство из которых изложены в Правилах GMP [1]. При использовании количественных методов анализа рисков возможно в зависимости от применяемого метода проследить влияние выявленного риска на качество продукта и оценить степень этого влияния. Критерии приемлемости риска в количественных методах представляют собой определенные значения риска, поэтому в категорию неприемлемых попадают не все выявленные риски, а только те, величина которых превышает установленные критерии.

Последний важный этап анализа рисков — **рассмотрение** различных мер по снижению неприемлемых рисков, которые могут применяться на разных стадиях. Можно перечислить следующие виды мер по снижению рисков для качества:

- проектирование производственного участка;
- составление спецификации требований к оборудованию и системам;
- пересмотр и улучшение процесса (стадии, операции), процедуры управления процессом;
- квалификация оборудования и валидация процессов.

Применение анализа рисков при проектировании участка

Перенос технологии на новый производственный участок включает проектирование этого участка, для обеспечения качества выпускаемого продукта. Наиболее эффективные результаты дает анализ рисков в отношении сложных, многоцелевых производств, предназначенных для выпуска сильнодействующих препаратов, антибиотиков и других особых групп и лекарственных форм, требующих предварительного изучения совместимости и влияния на качество. В частности, предварительный анализ рисков для обеспечения качества планируемых к выпуску продуктов был успешно использован в компании ООО «ННЕ Фармаплан» (Москва, Россия) при проектировании многоцелевого завода по производству биотехнологических и фармацевтических препаратов компании ЗАО «Р-Фарм» (Ярославль, Россия). Эта организация планирует строительство производственного комплекса, включающего пять участков:

- производство стерильных препаратов моноклональных антител (МАВ);
- производство стерильных препаратов в картриджах;
- производство стерильных растворов в шприцах (2 участка);
- производство твердых лекарственных форм (таблеток).

Анализ рисков для данного производственного комплекса был проведен перед разработкой проектной документации с применением метода матрицы анализа и снижения рисков RAMM (Risk Analysis and Mitigation Matrix) [13]. При использовании этого метода изучение рисков проводят на основе оценки влияния параметров и характеристик процессов и других критических факторов непосредственно на критические показатели качества продуктов.

На начальном этапе в этом методе необходимо определить критические показатели качества CQA (Critical Quality Attributes) для рассматриваемого продукта. Каждому из критических показателей качества должен быть присвоен определенный рейтинг (вес) с точки зрения его относительной значимости для здоровья пациента в случае нарушения или отклонения от спецификации. Оценки значимости CQA (ранги) присваиваются по следующей шкале в баллах [13]:

- 9 — значительное влияние на здоровье пациента;
- 3 — умеренное влияние;
- 1 — незначительное влияние.

Критические показатели качества с присвоенными баллами относительной значимости представляют собой зависимые параметры при изучении и формируют горизонтальную составляющую матрицы RAMM.

Критические показатели качества, которые необходимо определить в матрице RAMM, имеют принципиальные отличия от их интерпретации в документе ICH Q8 [13], где обоснована стратегия контроля, а CQA служат для определения критических параметров процесса. В матрице RAMM критические показатели качества связывают

Таблица. Критические показатели качества (CQA) в матрице RAMM для производства твердых лекарственных форм (ТЛФ)

№	Группа CQA	CQA	Ранг (W)
1	Примеси	Посторонние примеси	9
2	Загрязнители	Микробиологическая чистота	3
3	Параметры ТЛФ	Растворение	9
4	–	Однородность по массе	3
5	Качество продукта	Внешний вид	1
6	–	Подлинность	9
7	–	Количественное определение	9
8	–	Однородность дозы	3
9	–	Упаковка (I)	3
10	–	Маркировка	9
11	–	Стабильность	3
12	Процессные параметры	Истираемость / Прочность	3

факторы риска с их возможным воздействием на продукт и процесс и в конечном счете на здоровье и безопасность пациентов. Кроме того, в методе RAMM в качестве критических должны быть включены те показатели качества, которые необходимо контролировать в производстве. Поэтому за основу набора показателей CQA были приняты базовые спецификации для соответствующих лекарственных форм из Европейской и Российской Фармакопеи, а к ним добавлены показатели, характеризующие проведение процесса. В общем, критические показатели качества были сгруппированы по следующим блокам:

- посторонние примеси;
- микробиологическая чистота;
- основные показатели качества готового продукта;
- показатели качества, специфические для лекарственных формы;
- показатели, контролируемые в процессе производства.

Критические показатели качества для каждой из групп продуктов были сформированы на основе описанного подхода. В качестве примера в табл. приведены показатели CQA, определенные для твердых лекарственных форм.

Вертикальная составляющая в матрице RAMM (левый столбец) представляет собой перечисление критических аспектов и факторов риска для них. После построения матрицы проводится анализ влияния каждого фактора риска на каждый из критических показателей качества с бальной оценкой по следующей шкале:

- 9 — значительное влияние фактора риска на данный показатель качества;
- 3 — умеренное влияние;
- 1 — незначительное влияние;
- 0 — отсутствие или невозможность адекватной идентификации влияния.

Результат оценки риска для каждого из факторов (R_F) вычисляется по формуле [13]:

$$R_F = \sum_{i=1}^{i=n} (R_i \times W_i)$$

где R_i — оценка влияния фактора риска на критический показатель качества i ; W_i — ранг критического показателя качества i ; n — число критических показателей качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. V. 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm. (Available: 12.09.2014).
2. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств. Утверждены приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 г. № 916. Зарегистрировано в Минюсте РФ 10.09.2013 г. Рег. № 29938.

Заключение

Анализ рисков, проведенный для проектируемого объекта по производству лекарственных средств, позволил определить меры по снижению рисков и использовать их при разработке проекта, составлении спецификации оборудования, а также для улучшения технологических процессов. Применение этого подхода на стадии проектирования позволяет обеспечить соответствие производства требованиям GMP, успешный перенос технологии и в конечном счете достижение требуемого качества продукции.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

3. Организация производства и контроля качества лекарственных средств. Под ред. Н.В. Пятигорской, В.В. Береговых, Ж.И. Аладышевой, В.В. Беляева, А.П. Мешковского, А.М. Пятигорского, А.В. Быкова. *М.: Изд-во РАМН*. 2013. 648 с.
4. Webb A., Reifsnyder D.H., Bender J. Process Transfer to Contract Manufacturing Organizations: A Case Study on Process Development Support Past Regulatory Approval. *Pharm. Engin.* 2010; 30 (4): 46–53.
5. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Quality Risk Management Q9*, 2005. URL:http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (Available: 12.09.2014).
6. ГОСТ Р 51901.13–2005 (МЭК 61025:1990) Менеджмент риска. Анализ дерева неисправностей. *М.: Стандартинформ*. 2005.
1. ГОСТ Р 51705.1–2001. Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования. *М.: Стандартинформ*. 2009.
2. ГОСТ Р 51901.11–2005 (МЭК 61882:2001) Менеджмент риска. Исследование опасности и работоспособности. Прикладное руководство. *М.: Стандартинформ*. 2006.
3. Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. *WHO Technical Report Series*. 2003; 908 (Annex 7): 99–112.
4. Quality Risk Management / Implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field an example of methodology from PIC/S. URL:http://www.picscheme.org/pdf/65_psinf012010exampleofqrmimplementation-copy1.pdf (Available: 12.09.2014).
5. ГОСТ Р 51901.12–2007 (МЭК 60812:2006). Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов. *М.: Стандартинформ*. 2008.
6. Jantsch, M., Trotte, B., Schunke, B., Dr. Jahnke, M. Anwendung der Risikoanalyse HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) in der Produkteinführung und zur Festlegung eines Validierungsplanes. *Pharm. Ind.* 2005; 67 (4): S. 471–483.
7. Brindle A., Davy S., Tiffany D., Watts C. Risk Analysis and Mitigation Matrix (RAMM) — A Risk Tool for Quality Management. *Pharm. Engin.* 2012; 32 (1): 26–33.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Береговых Валерий Васильевич, доктор технических наук, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой промышленной фармации Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 698-56-50, e-mail: beregovykh@ramn.ru

Спицкий Олег Розумбаевич, руководитель системы качества ООО «ННЕ Фармаплан»

Адрес: 115280, Москва, ул. Ленинская Слобода, д. 19, тел.: +7 (499) 270-09-99, e-mail: olsp@nnepharmaplan.com