

С. Ю. Вісич, С. В. Русанова, Л. М. Андрюкова, О. В. Доровський

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету***ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ ТА ОЦІНКИ РИЗИКІВ МЕТОДОМ FMEA/FMECA ДЛЯ ПРОЦЕДУРИ БІОВЕЙВЕР**

Метою роботи є застосування методу FMEA/FMECA для завершальних стадій загально-го оцінювання ризиків для якості процедури біовейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації (БСК) (надалі – процедура біовейвер) та встановлення рівнів ризиків для визначення стратегії їх обробки і контролю.

Результати. За методологією FMEA/FMECA були розроблені оригінальні 5- та 10-бальні шкали для оціночних показників S, O і D, які застосовувалися до 14-ти значущих факторів ризиків, притаманних процедурі біовейвер. На підставі аналізу потенційних причин факторів ризику, існуючих заходів щодо їх попередження та виявлення були встановлені значення S, O і D для кожного фактора ризику та розраховані значення RPN. За величинами RPN, що перевищували граничні, визначили 5 найбільш критичних факторів ризику, розробили стратегію їх контролю та запропонували запобіжні дії, врахування яких при застосуванні процедури біовейвер для підтвердження еквівалентності генеричного і референтного лікарського засобу дозволить запобігати проявам причин невідповідностей.

Висновки. В результаті проведеного комплексу робіт стало можливим адаптоване застосування методу FMEA/FMECA для аналізу та оцінювання ризиків процедури біовейвер. Результатом кількісної оцінки ризиків стали розраховані значення RPN, які у порівнянні з граничним та критичним значеннями RPN виявили фактори ризиків, причини яких найбільшим чином можуть вплинути на якість процедури біовейвер. Знання природи їх небажаного прояву дозволило обґрунтовано підійти до прийняття правильних рішень щодо визначення стратегії контролю ризиків для процедури біовейвер, а також забезпечити її якість комплексом превентивних дій.

Ключові слова: біовейвер; ризик; аналіз ризиків; оцінка ризиків; метод FMEA/FMECA; RPN

S. Yu. VISYCH, S. V. RUSANOVA, L. M. ANDRYUKOVA, A. B. DOROVSKYY

ANALYSIS AND RISK ASSESSMENT METHOD FMEA/FMECA FOR THE BIOWAIVER PROCEDURE

For today there is rich experience of risk management methods application and its principles. Last years risk management is considered to be the most needed in any business-environment.

Aim. To study the use of FMEA/FMECA method for the final stages of overall risk assessment for quality of biowaiver procedure based on biopharmaceutical classification system – BCS (hereinafter – biowaiver procedure) and establishment of risk levels for determination of strategy for their processing and control.

Results. According to FMEA/FMECA methodology were developed original 5-point and 10-point scales for S, O and D scores that were applied for 14 significant risk factors inherent in biowaiver procedure. Based on analysis of potential causes of risk factors, existing measures for their prevention and detection, S, O and D values were determined for each risk factor and RPN values were calculated. In terms of RPN values exceeding limit values, 5 most critical risk factors were identified, developed a control strategy and proposed preventive measures, that would be taken into account when applying biowaiver to confirm equivalence of generic and reference drugs, and would prevent manifestations of causes of nonconformities.

Conclusions. As a result of performed complex of works, an adapted application of FMEA/FMECA method for analysis and risk assessment of biowaiver procedure has become possible. As result of quantitative risk assessment were calculated values of RPN, which, in comparison with limit and critical RPN values, revealed risk factors, causes of which could have the greatest effect on quality of biowaiver procedure. Knowledge of nature of their undesirable manifestation made it possible to reasonably approach the adoption of correct decisions for determination of risk control strategy for biowaiver procedure, and also to ensure its quality with set of preventive actions.

Key words: biowaiver; risk; risk analysis; risk assessment; FMEA/FMECA method; RPN

С. Ю. Висич, С. В. Русанова, Л. Н. Андриюкова, О. В. Доровской

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА И ОЦЕНКИ РИСКОВ ПО МЕТОДУ FMEA/FMECA ДЛЯ ПРОЦЕДУРЫ БИОВЕЙВЕР

Целью работы является применение метода FMEA/FMECA для завершающих стадий общего оценивания рисков для качества процедуры биовейвер на основе Биофармацевтической системы классификации (БСК) (в дальнейшем – процедура биовейвер) и установление уровней рисков для определения стратегии их обработки и контроля.

Результаты. Согласно методологии FMEA/FMECA были разработаны оригинальные 5- и 10-бальные шкалы для оценочных показателей S, O и D и применены к 14-ти значимым факторам рисков, характерных для процедуры биовейвер. На основе анализа потенциальных причин факторов риска, существующих мер по их предупреждению и выявлению были установлены значения S, O и D для каждого фактора риска и рассчитаны значения RPN. По величинам RPN, превышавшим предельные, определили 5 наиболее критических факторов риска, разработали стратегию их контроля и предложили предупредительные действия, учет которых при применении процедуры биовейвер для подтверждения эквивалентности генерического и референтного лекарственного средства позволит предотвратить проявление причин несоответствий.

Выводы. В результате проведенного комплекса работ стало возможным адаптированное применение метода FMEA/FMECA для анализа и оценивания рисков процедуры биовейвер. Результатом количественной оценки рисков стали рассчитанные значения RPN, которые в сравнении с предельным и критическим значениями RPN выявили факторы рисков, причины которых наибольшим образом могут повлиять на качество процедуры биовейвер. Знание природы их нежелательного проявления позволило обоснованно подойти к принятию правильных решений по определению стратегии контроля рисков для процедуры биовейвер, а также обеспечить ее качество комплексом превентивных мер.

Ключевые слова: биовейвер; риск; анализ рисков; оценка рисков; метод FMEA/FMECA; RPN

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

На теперішній час у різних сферах бізнесу та управління накопичений багатий досвід застосування принципів і методів управління ризиками, а менеджмент ризиків (Risk Management, RM) останніми роками стає все більш затребуваним у будь-якому бізнес-середовищі. RM – це системний підхід до управління ризиками, який завдяки стандартизованому механізму оцінювання та контролю ризиків дозволяє визначити та здійснити превентивні заходи з метою зниження вірогідності настання негативних наслідків, зменшення масштабу можливих збитків. У фармацевтичній промисловості RM пов'язаний з управлінням ризиками для якості (Quality Risk Management, QRM), які існують на протязі всього життєвого циклу лікарського засобу (ЛЗ), як і будь-якої іншої продукції, але для фармацевтичної продукції вони набувають критичного значення, адже трансформуються у ризик для життя і здоров'я пацієнтів.

QRM-підхід однозначно задекларований у ряді нормативних документів, основним з яких є СТ-Н МОЗУ42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості» [1], який повністю відповідає міжнародному документу ICH Q9. Даний підхід передбачає застосування відповідних методів на різних етапах процесу управління ризиками.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

На теперішній час питання управління ризиками для якості ЛЗ знаходяться у топі популярності серед науковців та практиків фармацевтичної галузі. Тому не дивно, що з кожним роком кількість публікацій за даною тематикою збільшується у рази. Стосовно використання методу FMEA/FMECA на різних етапах життєвого циклу ЛЗ також з'являються багато наукових праць, авторами яких є і наші колеги [2-4]. Щодо процедури біовейвер і проведення для неї оцінки ризиків із застосуванням методу FMEA/FMECA, то досі жодної публікації не існувало, окрім статті [5], в якій предметом досліджень методом FMEA є нормативні вимоги до процедури біовейвер, встановлені FDA, ЄС та ВООЗ.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

У наших попередніх публікаціях [6-8] було зазначено, що незважаючи на те, що процедура біовейвер досить детально описана і регламентована рядом національних документів, її відтворення при доведенні еквівалентності розробленого ЛЗ референтному може мати невизначеності, тобто ризики. Тому перед проведенням експериментальних досліджень за процедурою

біоєйвер слід оцінити можливі ризики для якості з урахуванням рівнів загальних ризиків, характерних для самої процедури біоєйвер. Послідовне дотримання рекомендацій ІСН Q9 щодо загального оцінювання ризиків дозволило здійснити їх ідентифікацію із застосуванням причинно-наслідкової діаграми (діаграми Ішікави) та на її підставі провести первинний аналіз і пріоритизацію ризиків [7], а також для ризиків з високим пріоритетом визначити можливі наслідки. Однак для належного управління ризиками необхідний всебічний підхід, що базується на аналізі та оцінці ризику відповідно до його складових – серйозності або тяжкості наслідків небезпеки (невідповідності) та ймовірності виникнення небезпеки (невідповідності). Крім того, визначені для забезпечення якості процедури біоєйвер пріоритетні ризики потребують більш глибокого кількісного визначення їх критичності.

Отже, для оперування кількісними даними при аналізі та оцінюванні ризиків доцільним є застосування методу FMEA/FMECA.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Ефективність аналізу та кількісної оцінки ризиків для забезпечення якості процедури біоєйвер залежить від створення умов та дотримання порядку застосування методу FMEA/FMECA. Враховуючи те, що метод має включати систематизовану сукупність заходів, орієнтованих на виявлення ризиків, встановлення їх рівнів, визначення дій, які можуть усунути або зменшити ймовірність їх виникнення та документування усіх цих заходів, треба ретельно вивчити досвід впровадження FMEA/FMECA та максимально адаптувати до сфери застосування.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед переліку декількох основних і найбільш відомих методів, зазначених настановою ІСН Q9, усе більшу популярність у спеціалістів з управління ризиками підприємств з виробництва ЛЗ набуває метод аналізу видів і наслідків потенційних невідповідностей, тобто FMEA. Даний метод відомий ще з 50-х років ХХ століття і спочатку застосовувався для авіаційної та космічної техніки, де й було здійснено перше формалізоване нововведення FMEA (програма Apollo, США). Зараз метод має багаторічний світовий досвід успішного застосування багатьма світовими компаніями як для розробки нових конструкцій та технологій, так і для аналізу і планування якості виробничих процесів і продукції. Завдяки сфері його застосування, що охоплює всі етапи життєвого циклу продукції і будь-які технологічні або бізнес-процеси, метод можна

вважати універсальним. Вимоги (рекомендації) до використання методів аналізу видів і наслідків відмов (Failure Mode and Effects Analysis – FMEA) та видів, наслідків і критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) встановлені міжнародним стандартом ІЕС 60812:2006 «Analysis techniques for system reliability – Procedures for failure mode and effect analysis (FMEA)» [9].

Метою кількісного аналізу є отримання числового вираження окремих ризиків із визначенням характеристики ймовірності і можливої небезпеки їх прояву. Кількісне значення рівня ризику часто визначають як деяку функцію від добутку показників наслідків ризикової ситуації та ймовірності її виникнення. Для цього формується набір сценаріїв, і можуть бути побудовані для окремих видів ризику функції розподілу ймовірності настання небезпеки у залежності від їх розмірів.

Можливості FMEA значно розширює FMECA, так як включає методи, які поєднують тяжкість наслідків і частоту виникнення відмов (невідповідностей), що є, до речі, мірою критичності, а також дозволяють ранжирувати ризики та встановити пріоритетність контрзаходів. Тому пропонуємо до застосування комбінований метод FMEA/FMECA для оперування кількісними даними при аналізі та оцінюванні ризиків, надважливих для процедури біоєйвер.

В основу процедури аналізу та оцінювання ризиків за методом FMEA/FMECA покладена робота групи експертів, які повинні бути підготовленими фахівцями в сфері управління ризиками, а саме володіти методологією FMEA (FMECA)-аналізу, а також при застосуванні методу до процедури біоєйвер ще й обізнаними у питаннях проведення випробувань на біоеквівалентність та з досвідом у даній сфері. В нашому дослідженні брали участь 4 експерти з відповідною компетентністю. Забезпечення ефективності їх роботи, тобто отримання правильних експертних оцінок в умовах надійного консенсусу підтверджувалося статистично з використанням математико-статистичних та комп'ютерних методів обробки експертної інформації при оцінюванні ризиків і рангової кореляції [10].

Процедура FMEA/FMECA включає:

- ідентифікацію невідповідностей, їх причин та наслідків;
- кількісну оцінку ризику наслідків;
- ранжирування невідповідностей та їх причин, планування запобіжних та коригувальних дій для усунення/зниження ризиків;
- кількісну оцінку ефективності запобіжних/коригувальних дій;
- документування в цілях збереження інформації.

Таблиця 1

ОЦІНКА РИЗИКІВ У ПРОЦЕДУРІ БІОВЕЙВЕР МЕТОДОМ FMEA/FMECA

Можлива невідповідність (фактор ризику)	Можливі наслідки	S	Потенційна(і) причина(и) невідповідності	O	Заходи з попередження (запобігання)	D	RPN/ RPN _{ср}	Рівень ризику	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Встановлення типу ЛП (1)									
Неповне врахування нормативних вимог	Фінансові та часові збитки	9	Недостовірні результати літературного пошуку та будь-яку нормативну вимогу до процедури біовейвер	7	Розширення поля літературного пошуку та при необхідності проведення експериментальних досліджень; консультації профільних фахівців; підтвердження компетентності керівництва (атестація)	4	252	5	
		9	Недостовірні результати літературного пошуку на будь-яку нормативну вимогу до процедури біовейвер	6		3	162		
		9	Недостовірні результати літературного пошуку та будь-яку нормативну вимогу до процедури біовейвер	7		4	252		
		9	Недостовірні результати літературного пошуку та будь-яку нормативну вимогу до процедури біовейвер	7		4	252		
Обґрунтування вибору референтного ЛП (2)									
Неактуальність інформації	Недостовірність інформації, що приведе до неправильних висновків щодо вибору референтного ЛП	9	Недостовірні результати літературного пошуку та при необхідності проведення експериментальних досліджень; консультації профільних фахівців	7	Розширення літературного пошуку та при необхідності проведення експериментальних досліджень; консультації профільних фахівців	4	252	5	
		9	Недостовірні результати літературного пошуку та при необхідності проведення експериментальних досліджень; консультації профільних фахівців	6		5	270		
		9	Недостовірні результати літературного пошуку та при необхідності проведення експериментальних досліджень; консультації профільних фахівців	7		5	315		
		9	Недостовірні результати літературного пошуку та при необхідності проведення експериментальних досліджень; консультації профільних фахівців	7		5	315		
Визначення класу БСК (4)									
Невірне визначення критерію розчинності ЛР	Невірне визначення класу БСК	5	Недостовірність експериментальних даних	6	Перевірка експериментальних даних, вторні дослідження на відтворюваність	3	90	4	
		6	Недостовірність експериментальних даних	6		3	108		
		6	Недостовірність експериментальних даних	6		3	108		
Невірне визначення проникності	Невірне визначення класу БСК	6	1) Недостовірність літературних даних	5	Перевірка процедури пошуку літературних даних	4	120	5	
		6	Недостовірність літературних даних	6		5	180		
		6	Недостовірність літературних даних	6		5	180		
		6	Недостовірність літературних даних	5		5	150		
Дослідження in vitro (6)									
Недотримання нормативних вимог	Отримання недостовірних результатів, що приведе до неправдивої еквівалентності ЛП і, як наслідок, до загрози здоров'ю пацієнта	7	Некомпетентність персоналу	6	Навчання персоналу	3	128	4	
		7	Некомпетентність персоналу	5		3	105		
		6	Некомпетентність персоналу	5		2	60		
		6	Некомпетентність персоналу	6		3	108		
100,5									

Примітки: 1) бали за кожним оціночним показником виставлялися 4-ма експертами; 2) номери у дужках відповідають номерам категорій факторів ризиків.

ХАРАКТЕРИСТИКИ РІВНІВ РИЗИКУ

Рівень ризику	Значення за показниками ризику		Рішення щодо ризику	Дії
	S	RPN		
1	$S < 5$	$RPN < 100 (RPN_{тр})$	Прийнятний мінімальний ризик	Дії не потрібні
2	$S > 5$	$RPN < 100 (RPN_{тр})$	Прийнятний ризик	Превентивні заходи не потрібні
3	$S \leq 5$	$RPN > 100 (RPN_{тр})$	Ризик, для якого бажано застосувати запобіжні дії	Превентивні заходи рекомендуються, проте необхідно врахувати можливі витрати та отриманий ефект. Ризик бажано зменшити до прийнятного рівня
4	будь-яке	$RPN > 100 (RPN_{тр})$	Ризик, який вимагає необхідності виконання запобіжних дій	У цій ситуації роботу не можна починати. У разі розпочатої роботи ризик необхідно зменшити до прийнятного рівня в найкоротший термін
5	будь-яке	$RPN > 125 (RPN_{кр})$	Ризик, який вимагає припинення будь-яких робіт і виконання CAPA	Роботу не можна продовжувати, тим більше починати, поки ризик не буде зменшений до прийнятного рівня

На попередніх етапах ми дослідили причини появи факторів ризику у процедурі біолейвер та визначили 6 якісних показників (категорій): 1) встановлення типу досліджуваного ЛЗ; 2) обґрунтування вибору референтного ЛЗ; 3) оцінка досліджуваного генеричного ЛЗ; 4) визначення класу БСК; 5) порівняльна оцінка складу допоміжних речовин генерика і референтного ЛЗ; 6) проведення досліджень *in vitro*. За 6-ма категоріями були встановлені 14 найбільш впливових факторів ризику, від негативного прояву яких при здійсненні досліджень біоеквівалентності генеричного та референтного ЛЗ за процедурою біолейвер можливі суттєві наслідки, які також були зазначені. Ці 14 факторів ризику були піддані кількісному аналізу та оцінюванню методом FMEA/FMECA з експертним визначенням значень за 3-ма показниками стосовно кожного фактора ризику: показника тяжкості наслідків (Severity – S), показника правдоподібності ризику або ймовірності прояву ризику, вірогідності виникнення невідповідності (Occurs – O) та показника рівня виявлення небезпеки або спроможності виявити проблему (Detections – D). З метою підвищення ефективності експертної оцінки за показниками S, O і D з урахування специфіки сфери застосування нами були розроблені адаптовані до використання шкали з дискретністю 5 і 10 балів. Для аналізу та оцінки ризиків у процедурі біолейвер використовувалися 10-бальні шкали з наведеними бальними характеристиками.

Після отримання експертних оцінок вказаних складових шляхом їх перемноження визначалося пріоритетне число ризику – RPN (Risk

Priority Number), тобто: $RPN = S \cdot O \cdot D$. Враховуючи розмірність застосованих нами 10-бальних шкал, кожна розрахована величина RPN може опинитися в діапазоні значень від 1 до 1000.

Критерієм ризику є саме значення RPN, яке має бути встановлене як граничне ($RPN_{тр}$). На практиці зазвичай орієнтуються на граничне значення $RPN_{тр}$, що не перевищує 100...125 (критичне значення – $RPN_{кр}$) [11]. Зрозуміло, що при перевищенні $RPN_{тр}$ (тим більш – $RPN_{кр}$) фактичним значенням RPN повинні розроблятися і впроваджуватися запобіжні/коригувальні дії (CAPA) для зниження ризику або усунення наслідків небезпеки.

Здійснювали кількісну оцінку та розрахунок RPN для 14 найбільш впливових факторів ризику, характерних для процедури біолейвер, виділили критичні, RPN яких перевищує $RPN_{тр}$, а в декількох випадках – і $RPN_{кр}$. Результати експертної оцінки методом FMEA/FMECA із вибіркою 5-ти критичних факторів ризиків відображає табл. 1, яка є фрагментом робочого «Протоколу оцінки ризиків методом FMEA/FMECA».

Кількісною оцінкою ризику завершується загальне оцінювання ризику, після якого треба переходити до контролю ризику, що здійснюється на підставі рішення щодо зниження та/або прийняття ризику. Метод FMEA/FMECA дає можливість, спираючись на розуміння комбінацій значень показників S і RPN, дійти мети контролю ризику – знизити ризик до прийнятного рівня або усунути його при перевищенні встановленого рівня. Зниження ризику може включати заходи, які вживаються для зменшення тяжкості та ймовірності шкоди. Якщо практикою управління ризиками для якості не можна

ЗАПРОПОНОВАНІ ДО ПРИЧИН ФАКТОРІВ РИЗИКІВ ПРЕВЕНТИВНІ ЗАХОДИ

Можлива невідповідність (фактор ризику)	Потенційна(і) причина(и) невідповідності	RPN _р	Рівень ризику	Рекомендовані запобіжні дії
Встановлення типу ЛП (1)				
Неповне врахування нормативних вимог	Недостовірні результати літературного пошуку на будь-яку нормативну вимогу до проведення процедури біолейвер	229,5	5	Забезпечити надійний доступ до пошукових інформаційних ресурсів шляхом придбання сучасних програмних продуктів для входу в інформаційні системи, навчання виконавців користуванню цими ресурсами
Обґрунтування вибору референтного ЛП (2)				
Неактуальність інформації	Недостовірні результати літературного пошуку на будь-яку нормативну вимогу до референтного ЛЗ	288,0	5	Сформувати та регулярно актуалізувати банк даних про компетентних консультантів у даній сфері. Залучати для роботи з пошуку референтного ЛЗ досвідного фахівця з добрим знанням іноземних мов
Визначення класу БСК (4)				
Невірне визначення критерію розчинності ЛР	Недостовірність експериментальних даних	103,5	4	Забезпечити чіткість викладення методики визначення розчинності, провести кваліфікацію обладнання, контроль реактивів, стандартних зразків. При недоліку візуальної оцінки як альтернативу проводити інструментальні дослідження з кількісною оцінкою
Невірне визначення проникності	1) Недостовірність літературних даних	157,5	5	Перевірити літературні дані експериментальними дослідженнями <i>in vitro</i> в компетентній атестованій лабораторії
	2) Недостовірність експериментальних даних, наданих організацією-виконавцем	100,5	4	Підвищення вимог (на рівні європейських) до організацій-виконавців експериментальних досліджень та вибір за найвищими рейтинговими показниками
Дослідження <i>in vitro</i> (6)				
Недотримання нормативних вимог	Некомпетентність персоналу	100,3	4	Розвивати і вдосконалювати менеджмент персоналу

усунути ризик, то рішенням є прийняти ризик. За таких умов може бути вирішено, що при застосованій відповідній стратегії управління ризиками для якості ризик, який не піддається усуненню, слід знизити до встановленого (прийняттого) рівня.

Для прийняття правильних рішень щодо визначення стратегії контролю ризиків для процедури біолейвер нами складена табл. 2, у якій в залежності від комбінації S і RPN наведені варіанти відповідних рішень та дій. По 5-ти критичних факторах ризиків, характерних для процедури біолейвер, були визначені рівні за допомогою табл. 2. та зафіксовані у табл. 1 (граф. 10). Досить високий статус критичності цих факторів ризиків потребує ретельного підходу до забезпечення якості процедури біолейвер, тобто визначення та впровадження запобіжних дій до тих аспектів діяльності, у яких зазначені фактори ризиків матимуть прояви небезпеки. Рекомендовані експертною групою, що проводила оцінку ризиків, запобіжні заходи до

кожного критичного фактора ризику наведені у табл. 3.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дане наукове дослідження підтверджує досягнення поставленої мети, а саме застосування методу FMEA/FMECA до процедури біолейвер для кількісного визначення рівнів ризиків і надання пропозицій щодо забезпечення та поліпшення якості.

Провести дослідження на належному рівні та отримати задовільні результати дозволили:

- вивчення методології FMEA/FMECA;
- ознайомлення з досвідом застосування методу FMEA/FMECA у фармацевтичній сфері;
- ефективна робота експертної групи з проведення аналізу та оцінки ризиків для якості процедури біолейвер методом FMEA/FMECA;
- розроблені оригінальні 5- та 10-бальні шкали для оціночних показників S, O і D;

- визначення потенційних причин невідповідностей (факторів ризику), встановлення існуючих заходів з попередження (запобігання) невідповідностей та їх виявлення (визначення);
 - встановлення рівнів ризиків на основі RPN;
 - розробка рекомендацій щодо запобіжних дій на підставі рішення по ризиках з критично високим (неприйнятним) рівнем.
- Дослідження має практичну цінність: визначені фактори ризику, характерні для процедури біоєвейвер, можуть бути присутніми при проведенні будь-якого дослідження по доведенню еквівалентності ЛЗ, тому отримані в даній роботі дані і результати ми рекомендуємо використовувати у системному процесі управління ризиками для якості процедури біоєвейвер.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. СТ–Н МОЗУ 42–4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). – МОЗ України, 2011. – 30 с.
2. Лебединець, В. О. Оцінка ризиків на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу індопрес ретард у таблетованій формі / В. О. Лебединець, М. В. Курінна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 4 (48). – С. 11–20.
3. Зупанець, К. О. Оцінка ризиків щодо якості даних за методом FMEA аналізу / К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна, В. Є. Доброва // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 4–10.
4. Iakovenko, V. K. The study of risks of herbal medicines production by the FMEA–analysis method / V. K. Iakovenko // Вісник фармації. – 2014. – № 4. – С. 49–52.
5. Kubbinga, M. Risk analysis in bioequivalence and biowaiver decisions / M. Kubbinga, P. Langguth, D. Barends // Biopharm. Drug Dispos. – 2013. – Vol. 34, Issue 5. – P. 254–261. doi: 10.1002/bdd.1831
6. Визначення основних факторів ризиків при проведенні процедури біоєвейвер : Х науково–практична конференція за міжнародною участю «Управління якістю в фармації» / С. Ю. Вісич, С. В. Русанова, Л. М. Андрюкова та ін. – Харків : НФаУ, 2016. – С. 43–44.
7. Первинний аналіз та пріоритизація ризиків процедури біоєвейвер / С. Ю. Вісич, С. В. Русанова, Л. М. Андрюкова та ін. // Sci. J. «ScienceRise». – 2016. – № 2 (2). – С. 51–57.
8. Формування шкал для якісного аналізу ризиків у процедурі «біоєвейвер» : VI науково–практична конференція за міжнародною участю «Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» / С. Ю. Вісич, С. В. Русанова, Л. М. Андрюкова та ін. – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С. 93–94.
9. Analysis Techniques for system reliability. Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA) : IEC 60812. – Edition 2.0. – International Electrotechnical Commission (IEC), 2006. – 93 p.
10. Русанова, С. В. Ефективний підхід до застосування експертної оцінки ризиків : XI науково–практична конференція за міжнародною участю «Управління якістю в фармації» / С. В. Русанова, С. Ю. Вісич, О. В. Доровський. – Харків : НФаУ, 2017. – С. 147–150.
11. ГОСТ Р 51814.2–2001. Системы качества в автомобилестроении. Метод анализа видов и последствий потенциальных дефектов. – ИПК Издательство стандартов, 2002. – 23 с.

REFERENCES

1. ST–N MOZU 42–4.2:2011. *Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9)* (2011). Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 30.
2. Lebedynets, V. O., Kurinna, M. V. (2016). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 4 (48), 11–20.
3. Zupanets, K. O., Ratushna, K. L., Dobrova, V. Ye. (2015). *Klinicna farmatsiia – Clinical pharmacy*, 3 (19), 4–10.
4. Yakovenko, V. K. (2014). The study of risks of herbal medicines production by the FMEA–analysis method. *Visnik farmacii*, 4, 49–52.
5. Kubbinga, M., Langguth, P., Barends, D. (2013). Risk analysis in bioequivalence and biowaiver decisions. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 34 (5), 254–261. doi: 10.1002/bdd.1831
6. Visych, S. Yu., Rusanova, S. V., Andriukova, L. M. et al. (2016). *Vyznachennia osnovnykh faktoriv ryzykiv pry provedenni protsedury bioveiver*. Kharkiv : NFaU, 43–44.
7. Visych, S. Yu., Rusanova, S. V., Andriukova, L. M. et al. (2016). *Scientific Journal «ScienceRise»*, 2/2 (16), 51–57.

8. Visych, S. Yu., Rusanova, S. V., Andriukova, L. M. et al. (2016). *Formuvannia shkal dlia yakisnoho analizu ryzykiv u protseduri «bioveiver»*. Ternopil : TDMU, 93–94.
9. Analysis Techniques for system reliability. Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA): IEC 60812, Edition 2.0. (2006). *International Electrotechnical Commission (IEC)*, 93.
10. Rusanova, S. V., Visych, S. Yu., Dorovskyi, O. V. (2017). *Efektivnyi pidkhid do zastosuvannia ekspertnoi otsinky ryzykiv*. Kharkiv: NUPh, 147–150.
11. HOST R 51814.2–2001. *Sistemy kachestva v avtomobilestroenii. Metod analiza vidov i posledstviu potentsyalnykh defektov*. (2002). IPK Izdatelstvo standartov, 23.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, майд. Захисників України, 17.

E-mail: promek-ipksf@nuph.edu.ua.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету

Русанова С. В. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-7001-2643>)

Андрюкова Л. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8705-9042>)

Надійшла до редакції 10.10.2017 р.