

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-149-158>  
УДК 615.1



Оригинальная статья / Research article

## Системный подход к управлению рисками перекрестной контаминации при производстве лекарственных средств

А. А. Держинская<sup>1\*</sup>, А. А. Спиридонова<sup>2</sup>, Е. Г. Хомутова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУП «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86

\*Контактное лицо: Держинская Анна Александровна. E-mail: dzerzhinskaya@gmail.com

ORCID: А. А. Держинская – <https://orcid.org/0000-0002-6252-2619>; А. А. Спиридонова – <https://orcid.org/0000-0001-7601-1281>;

Е. Г. Хомутова – <https://orcid.org/0000-0001-7467-8939>.

Статья поступила: 30.08.2021

Статья принята в печать: 28.01.2022

Статья опубликована: 25.02.2022

### Резюме

**Введение.** Правила надлежащей производственной практики (GMP – Good Manufacturing Practice) требуют от производителей лекарственных средств применения принципов управления рисками в своей деятельности. Одним из основных рисков для качества и безопасности фармацевтической продукции является перекрестная контаминация. Внедрение системного подхода к управлению рисками контаминации требует от производителей всесторонней оценки как процессов производства, так и организации производственных участков (помещения, оборудование, системы и др.). Поэтому переход к актуальным требованиям GMP для функционирующих производственных участков может потребовать значительно большие финансовые и трудозатраты, чем для проектируемых производств.

**Цель.** Разработка научно обоснованных методических положений процесса управления рисками перекрестной контаминации для действующих фармацевтических производств с учетом обеспечения соответствия гармонизированным требованиям GMP РФ, ЕАЭС и мировой практики.

**Материалы и методы.** В ходе исследования были использованы инструменты и методы управления рисками, анализа и систематизации данных, процессный подход.

**Результаты и обсуждение.** Обозначены ключевые аспекты организации совмещенного производства лекарственных средств. Описан постадийный подход к управлению рисками, предполагающий предварительную оценку соответствия организации производства требованиям GMP. Предложенная схема направлена на обеспечение непрерывного функционирования процесса управления рисками перекрестной контаминации.

**Заключение.** Представленная методика управления рисками направлена на проведение надлежащей оценки рисков перекрестной контаминации для многономенклатурных фармацевтических предприятий. Данная методика позволяет выявить области, которые требуют улучшения для обеспечения соответствия производственных участков требованиям GMP, что в конечном итоге способствует повышению качества лекарственных средств.

**Ключевые слова:** качество, обеспечение качества, перекрестная контаминация, риск, управление рисками, фармацевтическое производство

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А. А. Держинская планировала исследование, провела анализ информационных материалов и обработку результатов. А. А. Спиридонова и Е. Г. Хомутова редактировали и анализировали материалы. Все авторы принимали активное участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Для цитирования:** Держинская А. А., Спиридонова А. А., Хомутова Е. Г. Системный подход к управлению рисками перекрестной контаминации при производстве лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):149–158. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-149-158>

## Systematic approach to cross-contamination risk management in the production of medicinal products

Anna A. Dzerzhinskaya<sup>1\*</sup>, Alexandra A. Spiridonova<sup>2</sup>, Elena G. Khomutova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Unitary Enterprise "Moscow Endocrine Plant", 25, Novokhokhlovskaya str., 109052, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "MIREA – Russian Technological University", 86, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia

\*Corresponding author: Anna A. Dzerzhinskaya. E-mail: dzerzhinskaya@gmail.com

ORCID: Anna A. Dzerzhinskaya – <https://orcid.org/0000-0002-6252-2619>; Alexandra A. Spiridonova – <https://orcid.org/0000-0001-7601-1281>;

Elena G. Khomutova – <https://orcid.org/0000-0001-7467-8939>.

Received: 30.08.2021

Revised: 28.01.2022

Published: 25.02.2022

### Abstract

**Introduction.** Good Manufacturing Practice (GMP) requires drug manufacturers to apply risk management principles in their operations. One of the main risks to the quality and safety of pharmaceuticals is cross-contamination. The introduction of a systematic approach to contamination risk management requires manufacturers to make a comprehensive assessment of both production processes and the organization of production sites (premises, equipment, systems, etc.). Therefore, the transition to the current GMP requirements for operating production sites may require significantly higher financial and labor costs than for projected production facilities.

© Держинская А. А., Спиридонова А. А., Хомутова Е. Г., 2022

© Dzerzhinskaya A. A., Spiridonova A. A., Khomutova E. G., 2022

**Aim.** Development of a scientifically based program and methodology for cross-contamination risk management for existing pharmaceutical industries, taking into account compliance with the harmonized GMP requirements of the Russian Federation and the EAEU and world practice.

**Materials and methods.** In the course of the study, methods of risk management, analysis and systematization of data and a process approach were used.

**Results and discussion.** The key aspects of the organization of the co-manufacturing of medicines are outlined. A step-by-step approach to risk management, involving a preliminary assessment of the conformity of a production organization with GMP requirements is described. The proposed scheme is aimed at ensuring the continuous functioning of the cross-contamination risk management process.

**Conclusion.** The presented risk management methodology aims to conduct a proper assessment of the risks of cross-contamination for multi-product pharmaceutical enterprises. This technique allows to identify areas that need improvement to ensure compliance of manufacturing sites with GMP requirements, which ultimately contributes to improving the quality of medicines.

**Keywords:** quality, quality assurance, cross-contamination, risk, risk management, pharmaceutical manufacturing

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Anna A. Dzerzhinskaya planned the research, analyzed information materials and processed the results. Alexandra A. Spiridonova and Elena G. Khomutova edited and analyzed the materials. All authors took an active part in discussing the results and writing the text of the article.

**For citation:** Dzerzhinskaya A. A., Spiridonova A. A., Khomutova E. G. Systematic approach to cross-contamination risk management in the production of medicinal products. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2022;11(1):149–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-149-158>

## ВВЕДЕНИЕ

Получение безопасного и эффективного лекарственного средства является приоритетной задачей для фармацевтических производителей. На каждом этапе жизненного цикла лекарственного средства должны приниматься специфические меры для обеспечения качества производимой продукции.

На многономенклатурных предприятиях могут возникнуть специфические трудности в ходе формирования и внедрения мер, направленных на предотвращение контаминации. Наибольшая трудность заключается в том, что на производственных площадках одновременно могут работать несколько линий для выпуска различных наименований, видов и форм лекарственных средств.

Основные требования по управлению риском перекрестного загрязнения изложены в главе 3 «Помещения и оборудование» и главе 5 «Производство» правил GMP. Однако имеются различия в определении степени и необходимости выделения производства между GMP РФ, ЕАЭС и мировой практики.

Ранее большинство регуляторных требований для фармацевтической отрасли определяли несколько групп препаратов, производство которых должно быть выделено. Например, правила GMP РФ относят к таким группам «антибиотики, определенные гормоны, цитотоксины, высоко активные лекарственные средства» [1]. Однако указанная терминология может

вносить неопределенность в трактовке правил фармацевтическими производителями.

С целью усовершенствования инструментов предотвращения перекрестной контаминации, в 2015 году в главах 3 и 5 GMP ЕС, а в последующем в GMP ЕАЭС, исключено указание на конкретные группы лекарственных средств и расширен перечень предлагаемых к внедрению технических и организационных мер [2].

В действующих правилах GMP ЕАЭС и ЕС указана необходимость выделять производственные участки, в случаях невозможности удержания риска перекрестной контаминации под контролем, когда:

- соответствующие технические и организационные меры не снижают уровень риска;
- данные научно-обоснованной токсикологической оценки подтверждают высокий риск для безопасности и здоровья пациентов;
- остаточные количества лекарственного средства после проведения очистки не могут быть обнаружены валидированной аналитической методикой [3, 4].

Также, например, FDA США (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) ожидает от производителей наличие документированной оценки риска, определяющей можно ли производить продукцию на совмещенных производствах, и необходимые средства контроля для управления риском перекрестного загрязнения на этих объектах [5].

**Цель.** Разработка научно обоснованных методических положений процесса управления рисками перекрестной контаминации для действующих фармацевтических производств с учетом обеспечения соответствия гармонизированным требованиям GMP РФ, ЕАЭС и мировой практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были использованы основные положения методов оценки рисков и процессного подхода. Проведен анализ и систематизация данных.

Основным документом, определяющим принципы управления рисками для качества лекарственных средств, является ICH Q9 «Управление рисками по качеству», разработанный в рамках Международной конференции по гармонизации требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH – International Conference Harmonization) [6]. Положения ICH Q9 включены в состав части III GMP ЕС и GMP ЕАЭС. В Российской Федерации текст руководства отражен в рекомендациях по управлению рисками для качества, утвержденных приказом Минпромторга РФ от 12.12.2013 г. № 1997 [7].

Для формирования системы управления риском перекрестной контаминации с целью непрерывного поддержания качества продукции и безопасности персонала, задействованного в фармацевтическом производстве, был применен подход, изложенный в руководстве Risk-MAPP [8], которое действует под эгидой ISPE (The International Society for Pharmaceutical Engineering – Международное общество для фармацевтического инжиниринга).

С целью идентификации рисков авторами выделены шесть групп основных источников контаминации [9]:

- 1) персонал (сотрудники, задействованные в контроле и осуществлении процесса производства);
- 2) здания и помещения (конструкция и планировка производственных участков);
- 3) оборудование (производственное, лабораторное оборудование и инвентарь, находящиеся в прямом контакте с продукцией);
- 4) сырье и материалы (исходное сырье, материалы первичной упаковки и др.);
- 5) производственный процесс (контаминации сырья, материалов, полупродуктов и готового продукта на любой стадии за счет организации производства);
- 6) инженерные системы (системы водоподготовки, подачи процессных газов, HVAC (Heating, ventilation, and air conditioning – отопление, вентиляция и кондиционирование), которые являются средой для образования механических частиц, микроорганизмов, а также представляют собой средство распространения контаминантов по всему производству).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Управление рисками является составной частью GMP и одним из основных элементов фармацевтической системы качества, способствующим разработке и функционированию эффективной системы качества [10]. Производителю лекарственных средств необходимо иметь утвержденную систему управления рисками для качества, в которой описываются основные подходы и методы по оценке рисков, применяемые на предприятии.

### Подготовка к запуску процесса управления рисками

Процедура по управлению рисками перекрестной контаминации должна быть документально оформлена и содержать (как минимум):

- описание этапов процесса;
- распределение ответственности;
- состав рабочей группы по управлению рисками;
- применяемые методы общей оценки рисков;
- критерии анализа и оценки рисков;
- политику принятия решения о приемлемости риска;
- порядок документирования процесса управления рисками;
- требования к оформлению и составлению протокола управления рисками;
- требования к оформлению и составлению отчета управления рисками;
- порядок мониторинга рисков;
- порядок составления обзора рисков;
- требования к переоценке рисков перекрестной контаминации.

### Формирование рабочей группы по управлению рисками перекрестной контаминации

Рабочая группа по управлению рисками перекрестной контаминации должна быть сформирована из квалифицированных специалистов в области фармации, производства, обеспечения и контроля качества лекарственных средств (таблица 1). При достаточной компетентности, один сотрудник может совмещать несколько областей ответственности.

### Сбор информации

Для проведения идентификации, анализа и оценки рисков перекрестной контаминации, а также для формирования корректирующих и предупреждающих мер, необходимо собрать достаточный объем данных.

В качестве источников информации могут служить:

- проект организации производственного участка;
- схемы потоков сырья, продукции и персонала;

Таблица 1. Рекомендуемый состав рабочей группы

Table 1. Recommended workgroup

| Роль<br>Role                                        | Должность<br>Position                                                                                           | Область ответственности<br>Area of responsibility                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Руководитель рабочей группы<br>Working group leader | Сотрудник отдела/службы обеспечения качества по управлению рисками<br>Risk Management Quality Assurance Officer | Координирование работы группы. Документирование процесса. Сбор и анализ информации. Информирование о рисках. Составление обзора по рискам. Обеспечение соответствия процесса правилам GMP<br>Coordinating the work of the group. Documenting the process. Collection and analysis of information. Risk communication. Compilation of a risk overview. Ensuring process compliance with GMP rules |
| Член рабочей группы<br>Working group member         | Сотрудник отдела / службы обеспечения качества<br>Quality Assurance Officer                                     | Оценка соответствия производства правилам GMP<br>Assessment of production for compliance with GMP rules                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Член рабочей группы<br>Working group member         | Сотрудник отдела / службы контроля качества<br>Quality Control Officer                                          | Оценка системы внутрипроизводственного контроля<br>Assessment of the internal production control system                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Член рабочей группы<br>Working group member         | Сотрудник службы валидации / квалификации<br>Validation / Qualification Officer                                 | Оценка системы квалификации / валидации<br>Assessment of the qualification / validation system                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Член рабочей группы<br>Working group member         | Сотрудник R&D<br>R&D Officer                                                                                    | Оценка свойств лекарственного препарата<br>Evaluation of a medicinal product                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Член рабочей группы<br>Working group member         | Фармацевт / токсиколог<br>Pharmacist / Toxicologist                                                             | Оценка фармакологических и токсикологических данных<br>Evaluation of pharmacological and toxicological data                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Член рабочей группы<br>Working group member         | Сотрудник инженерной службы<br>Engineer Service Officer                                                         | Оценка эксплуатации и технического обслуживания помещений, оборудования и систем<br>Assessment of operation and maintenance of premises, equipment and systems                                                                                                                                                                                                                                   |
| Член рабочей группы<br>Working group member         | Сотрудник производственного участка / Технолог<br>Production site employee / Technologist                       | Оценка производственного процесса<br>Manufacturing process assessment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Независимый эксперт<br>Independent expert           | Уполномоченный по качеству, сотрудники иных служб<br>Qualified Person, employees of other services              | Предоставление дополнительного экспертного мнения в области рисков в рамках своей компетенции<br>Providing additional expert opinion on risks within its competence                                                                                                                                                                                                                              |

- технологические инструкции и процедуры, в том числе по эксплуатации, обслуживанию оборудования и систем;
- результаты квалификации и валидации оборудования, помещений, систем и процессов;
- процедуры очистки, внутрипроизводственного контроля и уничтожения отходов производства;
- результаты мониторинга рисков (включая информацию по претензиям и рекламациям; результаты самоинспекций и внешних аудитов; отклонения и изменения);
- данные обзоров качества продукции и т. д.

### Составление протокола управления рисками

Перед запуском процесса управления рисками, руководитель рабочей группы должен разработать протокол управления рисками перекрёстной контаминации, организовать его согласование и утверждение. Протокол должен соответствовать объекту и методологии управления рисками.

### Идентификация опасностей

Процесс управления рисками начинается с процесса идентификации опасностей.

В первую очередь, необходимо идентифицировать принадлежность лекарственных средств к препаратам, требующим организации выделенного производства (пенициллины, и другие бета-лактамы антибиотики). В случае их идентификации, сразу формируется отчет, и данная информация предоставляется для оценки высшему руководству.

Далее должны быть идентифицированы высокоопасные вещества (определенные гормоны, цитотоксины, высокоактивные вещества и т. д.). В случае их идентификации, оценивается возможность предотвращения и контроля контаминации для обеспечения безопасности здоровья персонала и пациентов. При ее отсутствии, формируется отчет с заключением о необходимости организации выделенного производства, и данная информация предоставляется для оценки высшему руководству.

Если указанные выше препараты не производятся на оцениваемом участке, проводится идентификация препарата «наихудшего случая», представляющего наибольший риск здоровью пациентов и персонала. На основании данных токсикологических исследований, определения допустимой ежедневной экспозиции, физико-химических и фармакологических свойств действующего вещества устанавливается значение тяжести последствий наступления опасности.

На данном этапе могут использоваться различные методы управления рисками, позволяющие выявить опасность. Для первичной идентификации рисков посредством предварительно проведенного мозгового штурма целесообразно использовать диаграмму Исикавы. Также здесь можно применить более сложные методы: вместо мозгового штурма – метод Дельфи, а вместо диаграммы Исикавы – анализ дерева ошибок (FTA – Fault tree analysis), анализ дерева событий (ETA – Event tree analysis), индуктивные методы, к примеру, исследование опасности и работоспособности (HAZOP – Hazard and operability study), анализ рисков и критические контрольные точки (НАССР – Hazard analysis and critical control points) [11, 12].

### **Анализ и оценка рисков**

Для действующих производственных участков необходимо провести предварительный анализ соответствия существующих технических и организационных мер требованиям GMP. Оценка может быть выполнена в виде опросного листа, в рамках которого рабочая группа должна идентифицировать области, требующие проведения углубленного анализа рисков.

Если существующие технические и организационные меры удовлетворяют требованиям правил GMP, то переходить к последующим этапам анализа рисков не требуется. При необходимости подробного анализа рисков, необходимо перейти на стадию количественного анализа и оценки.

### **Анализ путей**

#### **перекрестной контаминации**

Риск формируется из опасности и воздействия. Любой лекарственный препарат представляет собой опасность, но уровень опасности зависит от последствий воздействия на здоровье пациента. Для минимизации риска необходимо снизить степень воздействия при условии наличия информации о дозах препарата, при которых возникает опасность.

Для анализа и оценки рисков перекрестной контаминации рекомендуется применять метод FMEA (Failure Mode and Effects Analysis – анализ видов и последствий отказов) [13]. Данный метод позволяет

провести анализ тяжести последствий, вероятность возникновения и возможность предотвращения опасности. Результатом оценки рисков является выраженная количественно величина, которая сопоставляется с критериями приемлемости рисков для принятия решений о будущих действиях в отношении выявленных рисков.

В соответствии с методологией FMEA, значение уровня критичности риска формируется на основании количественных значений соответствующих факторов. Для каждого фактора рабочая группа по управлению рисками устанавливает шкалу значений на основании литературных данных, опыта производства, данных по физико-химическим свойствам веществ и токсикологии. Допустимо использовать принятые в рамках управления рисками на предприятии шкалы оценки, если они применимы к специфике анализа и оценки рисков.

Существует четыре общепринятых пути контаминации [8, 14]:

- перепутывание;
- удержание остатков на поверхностях;
- механический перенос;
- воздушный перенос.

В процессе управления рисками перекрестной контаминации проводится последовательный анализ всех путей контаминации, начиная с перепутывания, так как данный путь является наиболее критичным.

Оценку риска следует проводить так, чтобы для каждого идентифицированного риска было определено, насколько устранение или снижение данного риска важно для производства безопасного и качественного продукта, а также возможность управления данным риском для соответствия обеспечения установленным уровням.

Для каждой выявленной опасной ситуации необходимо, применяя критерии, определить приемлемость риска. Например, если риск находится на уровне «умеренный риск» и выше, то необходимо сформировать действия для понижения уровня риска до приемлемых значений.

### **Формирование корректирующих и предупреждающих действий**

Мероприятия по снижению риска должны быть соразмерны с выявленным уровнем риска. Необходимо принять решение о приемлемости или неприемлемости уровней риска. Для этой цели можно принять подходы ISPE [8]:

- принятие риска: отсутствие возможности внедрения эффективных корректирующих / предупреждающих мер или их наличие (отсутствие необходимости дополнительных мер);

- уход от риска: выявленный риск может быть исключен за счет внесения корректировок, исключающих существование риска;
- снижение риска: следует применять меры по снижению риска, чтобы гарантировать, что риск не увеличится до неприемлемого.

Стратегия контроля рисков не должна противоречить требованиям надлежащих практик, нормативно-правовых актов и требованиям охраны труда. При разработке плана CAPA (corrective and preventive actions – корректирующие и предупреждающие действия) следует отталкиваться от технических и организационных мер, предложенных правилами GMP.

Для высокоопасных веществ мероприятия рекомендуются разрабатывать с учетом внедрения систем контейнента, например, применением изоляторных технологий. Если невозможно сформировать меры, достаточные для снижения риска, то формируется отчет с заключением о необходимости организации выделенного производства, и данная информация предоставляется для оценки высшему руководству.

За внедрение мер по снижению уровня рисков назначается ответственное лицо, которое в рамках процесса управления рисками отвечает за мониторинг выявленного риска (как правило, сотрудник службы обеспечения качества).

### **Составление отчета по управлению рисками**

Результатом процесса является утвержденный отчет по управлению рисками перекрестной контаминации, содержащий основные результаты и выводы проведенной работы. Пример оформления результатов анализа и оценки рисков приведен в таблице 2.

В процессе мониторинга рисков представленная таблица может быть дополнена следующей информацией:

- мероприятия, т.е. корректирующие и/или предупреждающие действия, сформированные для снижения уровня риска, если принято не иное решение;
- ответственный за внедрение и эффективность мер по снижению риска (или ответственный за поддержание эффективности существующих мер);
- срок внедрения;
- результаты внедрения мероприятий, на основании которых проводится переоценка риска и делается заключение об их эффективности;
- тяжесть (повторная оценка после внедрения мероприятий по управлению рисками);
- вероятность возникновения (после внедрения мероприятий по управлению рисками);
- вероятность обнаружения риска (результат внедрения мероприятий по управлению рисками);

- ПЧР (приоритетное число риска, установленное по результатам переоценки рисков после внедрения корректирующих и/или предупреждающих мер).

### **Ознакомление заинтересованных лиц с результатами управления рисками перекрестной контаминации**

В функционирование процесса должны быть вовлечены все заинтересованные стороны. Реализуемые стратегии контроля риска должны быть соразмерны уровню риска. Окончательное решение относительно соответствующей стратегии контроля должно приниматься высшим руководством и может опираться как на качественные, так и на количественные данные.

Согласованный и утвержденный отчет распределяется всем заинтересованным подразделениям, в том числе ответственным за внедрение мер по снижению рисков. Оригинал отчета хранится в службе обеспечения качества.

### **Непрерывный мониторинг рисков перекрестной контаминации в рамках функционирования ФСК**

Результатом процесса управления рисками должна стать система предотвращения и мониторинга рисков перекрестной контаминации, представляющая собой непрерывный процесс.

Мониторинг рисков проводится на основании данных контроля чистоты оборудования, контроля качества лекарственных препаратов, мониторинга производственной среды, информации об отклонениях, претензиях и изменениях, касающихся объекта управления рисками, полезным источником информации также является обзор по качеству выпускаемой продукции.

По мере появления новых данных показатели, используемые для оценки риска, и ранее принятые решения подлежат периодическому пересмотру и дополнению с учетом накопленного опыта и новых знаний.

За своевременное информирование руководителя рабочей группы о выявлении неспецифических трендов или отклонений в рамках контроля и предупреждения перекрестной контаминации отвечают операторы производства и их руководители.

### **Реестр рисков и определение эффективности внедрения технических и организационных мер**

Результаты оценки рисков, мониторинга и иная информация о рисках формируется в реестр рисков предприятия.

Таблица 2. Пример оформления результатов анализа и оценки рисков  
Table 2. An example of formalizing the results of analysis and risk assessment

| Участок<br>Site         | Этап процесса производства<br>Process step                                                                                                                                                                              | Потенциальная причина<br>contamination<br>Potential failure                                      | Путь контаминации<br>Route of contamination | Тяжесть<br>Severity | Потенциальная причина<br>возникновения риска<br>Potential Cause of Risk                       | Меры предотвращения<br>Prevention measures                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Вероятность возникновения<br>Occurrence | Меры контроля<br>Current controls                                                                                                                                                                      | Вероятность определения<br>Detection | ПЧР<br>RPN | Решение<br>Resolution            |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|----------------------------------|
| 1                       | 2                                                                                                                                                                                                                       | 3                                                                                                | 4                                           | 5                   | 6                                                                                             | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8                                       | 9                                                                                                                                                                                                      | 10                                   | 11         | 12                               |
| Участок ТПО<br>OSD site | Весь процесс (степень декомпозиции процесса определяется необходимостью детализации анализа рисков)<br>The entire production process (the degree of decomposition is determined by the need for detailed risk analysis) | Распыление веществ в воздух рабочей зоны<br>Spraying substances into the air of the working area | Воздушный перенос<br>Airborne transfer      | 10                  | Недостаточная эффективность вытяжной системы<br>Insufficient efficiency of the exhaust system | Применение фильтров не ниже F9 на вытяжках в помещениях и H14 в оборудовании. Применение «закрытых» систем и локальных вытяжек. Система HVAC без рециркуляции в критических помещениях<br>The use of filters not lower than F9 on hoods in rooms and H14 in equipment. Application of «closed» systems and local hoods. HVAC system without recirculation in critical areas | 5                                       | Организация «запирающих» воздушных шлюзов с контролем перепадов давления.<br>Контроль целостности фильтров<br>Organization of «locking» air locks with pressure drop control. Filter integrity control | 3                                    | 150        | Снижение риска<br>Risk reduction |

За составление и ведение реестра рисков отвечает руководитель рабочей группы. Данный документ представляет собой «выход» процесса и является инструментом верификации результатов, необходимым для своевременного выявления потенциальных рисков отсутствия эффективности предпринимаемых технических и организационных мер по предотвращению перекрестной контаминации.

### Переоценка рисков

Проведение периодической переоценки рисков должно осуществляться рабочей группой с установленной частотой, с использованием надлежащих методов и утвержденных процедур в рамках мониторинга. Это необходимо для обеспечения уверенности в том, что данные, использованные для анализа рисков, результаты идентификации рисков, принятые решения и соответствующая документация остаются актуальными. Кроме того, необходимо отслеживать, что критерии, используемые для оценки риска и его элементов, по-прежнему остаются действительными и согласующимися с целями, стратегиями и политикой в области качества.

Переоценка рисков может проводиться в случае внесения существенных изменений на технологическом участке, например, внедрении нового препарата или изменении оборудования.

Предложенная система управления рисками перекрестной контаминации может быть представлена в виде непрерывного процесса (рисунок 1). Для обеспечения эффективного внедрения данной системы процесс должен быть задокументирован и функционировать в рамках фармацевтической системы качества.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным результатом данной работы стала адаптация методов управления рисками применительно к проблеме проведения анализа рисков перекрестной контаминации.

Описан поэтапный подход к формированию системы управления рисками перекрестной контаминации, предполагающий предварительную оценку соответствия организации производства требованиям GMP, оценку необходимости выделения производства и анализ путей контаминации.

Внедрение разработанного подхода, основанного на оценке механизмов переноса контаминантов, позволит производителям оптимизировать действующие меры по предотвращению контаминации, детально идентифицировать области с неприемлемым уровнем риска, и определить дополнительные мероприятия, минимизировав выделение финансовых и организационных ресурсов.

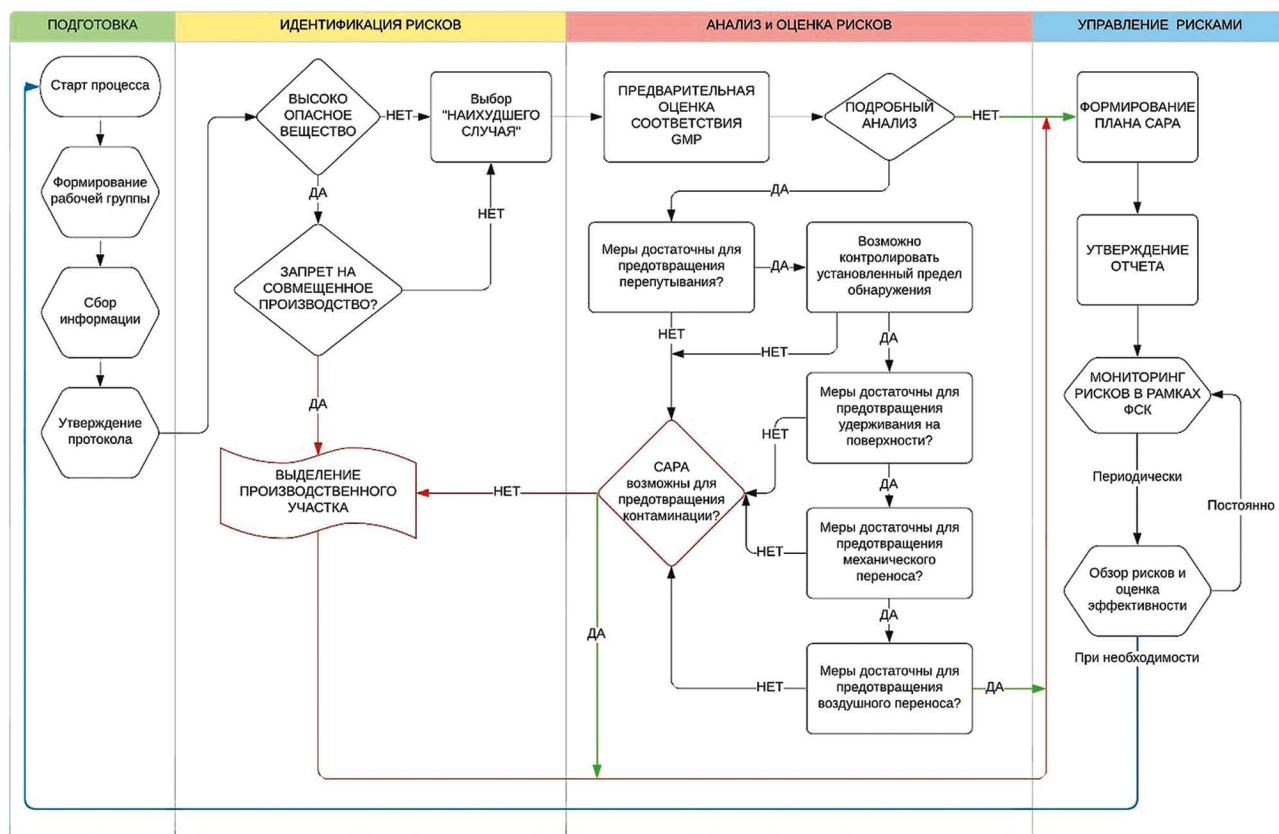


Рисунок 1. Блок-схема процесса управления рисками перекрестной контаминации

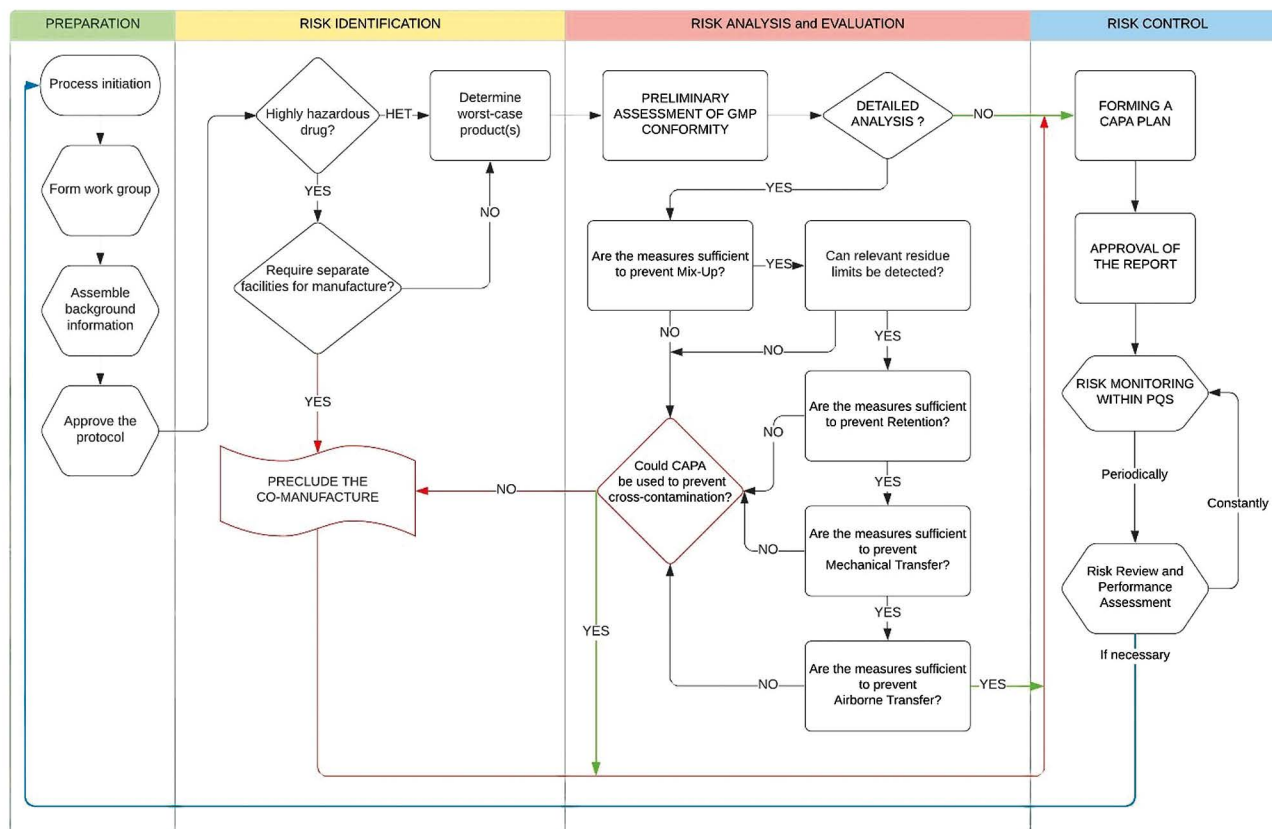


Figure 1. Flow chart of the cross-contamination risk management process

Новизна представленного подхода к анализу рисков заключается во включении в систему управления рисками на фармацевтических предприятиях положений научно-обоснованного подхода к проведению оценки рисков перекрестной контаминации с учетом данных токсикологической оценки лекарственных препаратов, основанного на актуальных требованиях правил GMP РФ и ЕАЭС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Об утверждении Правил надлежащей производственной практики: Приказ Минпромторга России от 14.06.2013г. № 916 (с изменениями на 18.12.2015 г.): зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938. Доступно по: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 18.08.2021.
- Подпругников Ю. В., Шестаков В. Н. Обзор, характеристика и анализ последних изменений в требованиях GMP *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(3):202–218.
- Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77. Доступно по: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 18.08.2021.
- EudraLex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2015. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en). Accessed: 18.08.2021.
- Sargent E. V., Flueckiger A., Lovsin Barle E., Luo W., Molnar L. R., Sandhu R., Weideman P. A. The Regulatory Framework for Preventing Cross-Contamination of Pharmaceutical Products: History and Considerations for the Future. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*. 2016;79(1):S3–S10. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.029.
- ICH guideline Q9 on quality risk management: EMA/CHMP/ICH/24235/2006 – 2015. Available at: <https://ich.org/page/quality-guidelines>. Accessed: 18.08.2021.
- Приказ Минпромторга России от 12.12.2013 № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 18.08.2021.
- ISPE Baseline® Guide: Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP). Makati: International Society for Pharmaceutical Engineering; 2017. 178 p.
- How safe is your process? The usual causes of pharmaceutical contamination. *Pharmaceutical Technology*. 2018. Available at: <https://www.pharmaceutical-technology.com/powder-handling/causes-of-pharmaceutical-contamination>. Accessed: 15.09.2021.
- ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system EMA/CHMP/ICH/214732/2007 – 2008. Available at: <https://ich.org/page/quality-guidelines>. Accessed: 18.08.2021.
- Спиридонова А. А., Хомутова Е. Г. Риск-ориентированный подход в системе менеджмента качества промышленного предприятия: проблема выбора методов управления рисками. *Организатор производства*. 2017;25(2):92–100. DOI: 10.25065/1810-4894-2017-25-2-92-100.
- ГОСТ Р 58771-2019 «Менеджмент риска. Технологии оценки риска». М.: Стандартинформ; 2020. 146 с.
- Спиридонова А. А., Рудакова В. А., Хомутова Е. Г. Управление рисками для качества при производстве иммунобиологического препарата на стадии культивирования продуцента. *Биофармацевтический журнал*. 2019;11(4):54–60. DOI: 10.17513/np.407.
- Inspection of health based exposure limit (HBEL) assessments and use in quality risk management: AIDE-memoire PI 052-1. Secretariat of the Pharmaceutical Inspection Convention. 2020. Available at: <http://www.picscheme.org>. Accessed: 08.08.2021.

## REFERENCES

1. *Ob utverzhdenii Pravil nadležashchey proizvodstvennoy praktiki: Prikaz Minpromtorga Rossii ot 14.06.2013g. № 916 (s izmeneniyami na 18.12.2015 g.): zaregistrirovano v Minyuste Rossii 10.09.2013 № 29938* [On the approval of the Rules of Good Manufacturing Practice: Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated 14.06.2013 No 916 (as amended on December 18, 2015): registered with the Ministry of Justice of Russia on September 10, 2013 No. 29938]. Available at: <http://www.consultant.ru>. Accessed: 18.08.2021. (In Russ.)
2. Podpruznikov Yu. V., Shestakov V. N. Review, characteristics and analysis of the last changes in the GMP requirements. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;(3):202–218. (In Russ.)
3. *Ob utverzhdenii Pravil nadležashchey proizvodstvennoy praktiki Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza: Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 № 77* [On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union: Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No 77]. Available at: <http://www.consultant.ru>. Accessed: 18.08.2021. (In Russ.)
4. EudraLex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2015. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en). Accessed: 18.08.2021.
5. Sargent E. V., Flueckiger A., Lovsin Barle E., Luo W., Molnar L. R., Sandhu R., Weideman P. A. The Regulatory Framework for Preventing Cross-Contamination of Pharmaceutical Products: History and Considerations for the Future. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*. 2016;79(1):S3–S10. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.029.
6. ICH guideline Q9 on quality risk management: EMA/CHMP/ICH/24235/2006 – 2015. Available at: <https://ich.org/page/quality-guidelines>. Accessed: 18.08.2021.
7. *Prikaz Minpromtorga Rossii ot 12.12.2013 № 1997 "Ob utverzhdenii Rekomendatsiy po organizatsii proizvodstva i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv"* [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated December 12, 2013 No. 1997 "On approval of the Recommendations for the organization of production and quality control of medicines"]. Available at: <http://www.consultant.ru>. Accessed: 18.08.2021. (In Russ.)
8. ISPE Baseline® Guide: Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP). Makati: International Society for Pharmaceutical Engineering; 2017. 178 p.
9. How safe is your process? The usual causes of pharmaceutical contamination. *Pharmaceutical Technology*. 2018. Available at: <https://www.pharmaceutical-technology.com/powder-handling/causes-of-pharmaceutical-contamination>. Accessed: 15.09.2021.
10. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system EMA/CHMP/ICH/214732/2007 – 2008. Available at: <https://ich.org/page/quality-guidelines>. Accessed: 18.08.2021.
11. Spiridonova A. A., Khomutova E. G. The risk-oriented approach in the quality management system of an industrial enterprise: the problem of selecting the methods of risk management. *Organizator proizvodstva = Organizer of Production*. (In Russ.) 2017;25(2):92–100. DOI: 10.25065/1810-4894-2017-25-2-92-100.
12. GOST R 58771-2019 "Menedzhment riska. Tekhnologii otsenki riska" [GOST R 58771-2019 "Risk management. Risk Assessment Technologies"]. Moscow: Standartinform; 2020. 146 p. (In Russ.)
13. Spiridonova A. A., Rudakova V. A., Khomutova E. G. Quality risk management of immunobiological drug production under cultivation conditions. *Biofarmatsevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2019;11(4):54–60. (In Russ.) DOI: 10.17513/np.407.
14. Inspection of health based exposure limit (HBEL) assessments and use in quality risk management: AIDE-memoire PI 052-1. Secretariat of the Pharmaceutical Inspection Convention. 2020. Available at: <http://www.picscheme.org>. Accessed: 08.08.2021.